N° C.N.R.S. A.O. 6850

Aix Marseille

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PROVENCE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Roland FURSTOSS

VOIES D'ACCES A QUELQUES MOLECULES AZABICYCLIQUES PONTEES BIFONCTIONNELLES

Soutenue le 6 Mai 1972 devant la Commission d'Examen

MM. J. METZGER — *Président*

M. BERTRAND
L. GHOSEZ
J.M. SURZUR
B. WAEGELL
— *Examinateurs*

N° C.N.R.S. A.O. 6850

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PROVENCE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Roland FURSTOSS

VOIES D'ACCES A QUELQUES MOLECULES AZABICYCLIQUES PONTEES BIFONCTIONNELLES

Soutenue le 6 Mai 1972 devant la Commission d'Examen

MM. J. METZGER — *Président*

M. BERTRAND
L. GHOSEZ
J.M. SURZUR
B. WAEGELL
— *Examinateurs*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE PROVENCE

U. E. R. SCIENTIFIQUES

Président : F. BOREL
Secrétaire Général : C. MOYNAULT

PROFESSEURS

MM.	J. VALENSI	Mécanique expérimentale des fluides
	P. ROUARD	Physique générale
	P. DESNUELLE	Chimie biologique
	M. MERIGOUX	Physique industrielle
	C. FEHRENBACH	Astronomie
	A. FAVRE	Mécanique de l'atmosphère et météorologie
	A. GUILLEMONAT	Chimie industrielle
	G. CARPENI	Chimie
	Y. DOUCET	Physique
	J. M. SOURIAU	Methodes mathématiques de la physique
	J. METZGER	Chimie
	L. FOURES	Mathématiques
	D. MALE	Physique
	G. BODIOU	Mathématiques appliquées
	M. NAUDET	Chimie des corps gras
	P. BOUSQUET	Physique
	P. PESTEIL	Physique
	P. CASAL	Mécanique rationnelle et appliquée
	G. GOUVERNET	Géologie appliquée
	A. VISCONTI	Physique théorique

A. BLANCHARD	Mathématiques générales
M. DUSSARDIER	Physiologie animale
P. QUEZEL	Botanique
E. CRAUSSE	Physique (Avignon)
A. JULG	Chimie théorique
S. TAXY (Mme)	Géologie historique
F. TEISSIER	Géologie générale
M. L. FURNESTIN (Mme)	Biologie animale
M. BERTRAND	Chimie
J. TROMPETTE	Physique
M. LAFFITE	Chimie
R. FRAISSE	Mathématiques
C; BLANCHARD (Mme)	Mathématiques
R. NEGRE	Biologie végétale
R. COULON	Physique
R. KERN	Minéralogie
L. SIDERIADES	Physique
J. M. SURZUR	Chimie organique
H. CHANTREL	Physique de l'espace
J. SOUGY	Géologie
J. HERVE	Electronique
H. BODOT	Chimie
J. CHOUTEAU	Physiologie animale
R. PHILIP	Physique
L. CAPELLA	Minéralogie
P. BILLARD	Mathématiques
M. BONNEAU	Mathématiques
J. C. TRAYNARD	Chimie industrielle
C. CLARION (Mlle)	Mécanique des fluides
A. PONS	Botanique
A. GIRARDIE	Zoologie
J. C. MAIRE	Chimie
M. SIMON	Physiologie animale
J. MANDELBROJT	Physique
J. P. DAVID	Physique
M. BIZOUARD	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

R. AMAR	Zoologie
L. DEVEZE	Biologie marine
F. BOREL	Techniques mathématiques de la physique
R. CHANDEBOIS (Mlle)	Biologie animale
H. CUENOCHE	Mathématiques appliquées
F. PECAUT (Mme)	Mathématiques (Avignon)
J. HENNEQUIN	Electronique
S. GUEIRARD	Pétrographie
C. FEUGEAS	Chimie
J. CABANE	Chimie
G. RASIGNI	Physique
S. COMBET	Chimie
R. GARRON	Physique expérimentale
M. CADILHAC	Physique
B. WAEGELL	Chimie
G. MARCHIS-MOUREN	Chimie biologique
F. HALBWACHS	Physique (Avignon)
R. PETIT	Physique
M. HUGON	Psycho-physiologie
M. PICHENOT (Mlle)	Biologie végétale
M. GILLET	Physique
J. P. ROGGERO	Chimie (Avignon)
L. SARDA	Biochimie
C. ROMAN	Physiologie animale
A. GILLET	Mathématiques
S. MARTINUZZI	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

H. PATIN	Chimie
J. CRESP	Biologie animale
M. BENARROCHE	Physique
H. TACHOIRE	Chimie
E. VINCENT	Chimie
L. VICENTE	Biologie animale
J. MANUCEAU	Mathématiques
R. GUERMEUR	Physique
M. DELAAGE	Biochimie

F. CATZIGRAS (Mlle)	Géologie
M. SIRUGUE (Mme)	Physique
M. MERDY	Physique
L. PUJOL	Chimie
A. LAVAGNE	Biologie végétale
J. GIUDICELLI	Biologie animale
M. FOUGEREAU	Biochimie
G. NOAT	Physiologie végétale
R. BOUDET	Mathématiques
R. STREIFF	Chimie
J.P. BELAÏCH	Microbiologie
P. NEVILLE	Biologie végétale
J. P. SOUBLIN	Mathématiques
S. DELACHE (Mme)	Mathématiques
C. FARDOUX	Chargé d'enseignement-Mathématiques
B. MORIN	Chargé d'enseignement-Mathématiques
B. BALLET	Chargé d'enseignement-Mathématiques (Avignon)

A ma mère

En témoignage d'affection
et de gratitude.

A ma femme.

A Monsieur le Professeur B. WAEGELL.

Ce travail a été effectué sous sa direction. Je suis très heureux de trouver ici l'occasion de lui exprimer mes plus vifs remerciements pour les encouragements constants et la confiance amicale qu'il m'a sans cesse prodigués.

Qu'il veuille bien accepter l'expression très sincère de ma profonde reconnaissance et de mon attachement.

Mes remerciements vont aussi
à Monsieur le Professeur L. GHOSEZ,

Professeur de Chimie Organique
à l'Université Catholique de Louvain (Belgique),
qui a bien voulu accepter d'être mon parrain
auprès du C.N.R.S.

Je tiens à le remercier tout particulièrement pour la bienveillante attention et la grande cordialité dont il a toujours fait preuve à mon égard, et lui suis très reconnaissant d'avoir bien voulu se déplacer pour juger ce travail.

Qu'il me soit permis d'adresser mes sentiments respectueux et mes sincères remerciements à M.M. les Professeurs

J. METZGER — *Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Marseille,*

M. BERTRAND — *Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille,*

J.M. SURZUR — *Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille,*

qui me font l'honneur de juger cette thèse.

Je ne saurais oublier de préciser que ce travail a été effectué avec la collaboration active de mes " collègues et néanmoins amis " P. BOTTARO, P. TEISSIER, G. ESPOSITO et A. HEUMANN.

Nous avons connu ensemble de joyeux moments, d'autres plus sombres (!!!), mais toujours dans une ambiance bien sympathique. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon amitié.

Je dois à Monsieur le Professeur J. GORE Professeur à la Faculté de Lyon, l'exploitation de nos résultats en spectrométrie de masse.

Monsieur le Professeur J.M. SURZUR et ses collaborateurs m'ont aidé, par leurs discussions fructueuses, à préciser le mécanisme de certaines réactions.

Je tiens à les en remercier très sincèrement.

J'exprime ma gratitude

à Monsieur A. ULDRY pour avoir effectué les nombreuses planches contenues dans ce travail, avec beaucoup de minutie et de gentillesse.

à Madame J. LEGRAND et Madame A.M. DELMAS qui ont apporté leur contribution en effectuant les spectres RMN etIR.

à Monsieur J.M. GARVEY (Département de Chimie Organique) Université Claude Bernard, Lyon I) qui a enregistré la plupard des spectres de masse.

Enfin, que mes camarades de laboratoire et tous ceux qui, de diverses manières, m'ont apporté leur aide, soient assurés de ma gratitude et de mon amitié.

" WIA MER'S MACHT ESCH'S LATZ "

(Dicton alsacien)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I BIBLIOGRAPHIE

PREPARATION DES COMPOSES AZABICYCLIQUES PONTES DANS LA LITTERATURE 4

1) Pyrolyse de molécules bifonctionnelles 5
2) Transposition de BECKMANN 7
3) Condensations intramoléculaires carbanioniques... 11
4) Cycloadditions de DIELS ALDER 12
5) Cyclisation par réaction SN_2 intramoléculaire .. 15
6) Réaction de MICHAEL interne 16
7) Double réaction de MANNICH 18
8) Aminomercuration d'une double liaison 19
9) Cyclisation par l'intermédiaire de nitrènes 20
10) Réactions mettant en jeu des N-Chloramines 22
Réactions radicalaires 22
Réactions par ions nitrénium 30

RESULTATS

CHAPITRE II

SYNTHESE DE LA METHYL-6 AZA-6 BICYCLO (3,2,1) OCTANONE-3.. 35

A) La réaction de BIRCH 37
B) Obtention des cétones conjuguées 41
C) Préparation des composés N-Méthylés 42
D) Obtention de la Méthyl-6 aza-6 bicyclo (3,2,1) octanone-3 44
E) Conclusion 48

CHAPITRE III

CYCLISATION DU N-CHLORO N-METHYL METHYLAMINO-3 METHOXY-1 CYCLOHEXENE 50

A) Préparation de ce composé 51

B) Cyclisation 53

C) Structure des différents produits obtenus 54

a) Structure de C 54

b) Structure de D et E 57

c) Structure de A 66

d) Structure de B 66

e) Structure de F 69

f) Structure de G 70

D) Conclusion 71

CHAPITRE IV

SYNTHESES INDEPENDANTES DE DIFFERENTES MOLECULES OBTENUES PRECEDEMMENT 72

A) Synthèse du méthoxy-5 méthyl-6 aza-6 bicyclo (3,2,1) octane 38 72

B) Essai de synthèse de la méthyl-8 aza-8 bicyclo (4,2,0) octanone-2 42. Obtention de la Méthyl-2 aza-2 bicyclo (2,2,2) octanone-6... 75

C) Synthèse des composés chlorés 39 et 40 80

D) Confirmation des structures de 43 et 45 88

E) Conclusion 88

CHAPITRE V

DISCUSSION DE CES RESULTATS- MECANISMES DES REACTIONS..... 90

A) Nature du mécanisme mis en jeu 90

a) Conditions favorisant la voie ionique .. 91

b) Conditions favorisant la voie radicalaire 93

c) Conclusions 94

B) Mécanismes proposés 94

I) Mécanismes radicalaires 96

II) Mécanismes ioniques 106

C) Conclusion 110

CHAPITRE VI

CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES DE CHLORAMINES POSSEDANT UNE FONCTION ETHYLENECETAL 112

A) Etude de la réaction de cyclisation 113

B) Application - Synthèse de la méthyl-6 aza-6 bicyclo (3,2,1) octanone-4 86 115

C) Conclusion 118

CHAPITRE VII

ETUDE SPECTROSCOPIQUE

A) Spectroscopie IR 120

B) Spectroscopie UV 121

C) Spectrographie de Masse 125

CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE 140

°/°/°/°/°/°/°/°

INTRODUCTION

Depuis quelques années, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse et à l'étude conformationnelle de composés bicycliques ou polycycliques. C'est dans cet esprit que nous avons entrepris ce travail concernant les molécules bicycliques pontées, possédant un atome d'azote en α de la tête de pont.

Il y a peu de temps encore, ces systèmes constituaient un domaine relativement peu étudié aussi, afin d'ouvrir la voie à l'étude chimique et physicochimique de ces composés, il nous fallait mettre au point des méthodes de synthèse valables pour les préparer. De plus, pour rendre possible l'accès à certains dérivés de ces molécules, il nous a semblé primordial de disposer dans celles-ci d'une deuxième fonction facilement transformable.

C'est pourquoi nous avons effectué ce travail avec, comme idée directrice, l'obtention de composés azabicycliques pontés possédant une fonction carbonyle, tout en nous limitant à l'étude de dérivés azabicyclooctaniques qui peuvent constituer, nous le verrons, des modèles intéressants pour l'étude des mécanismes de réaction, en particulier dans la chimie des N-chloramines.

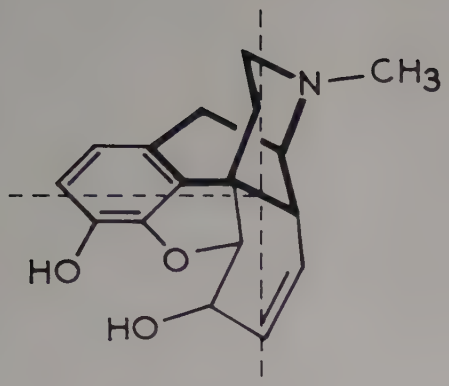
Notre but a donc été triple :

- Synthétiser des azabicyclooctanones possédant l'atome d'azote en α de la tête de pont.
- Etudier les mécanismes mis en jeu lors de ces synthèses (dans le but d'améliorer les rendements obtenus ou de mettre au point d'autres méthodes de préparation).
- Commencer l'étude spectroscopique des molécules azabicycliques obtenues.

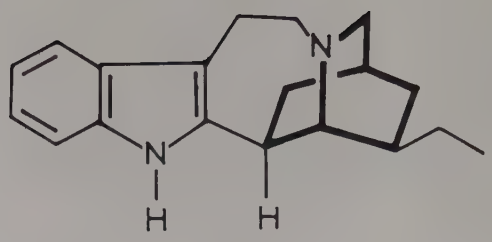
Signalons un autre intérêt de ces composés, qui constituent, en quelque sorte, la "pierre à bâtir" de nombreux alcaloïdes comme, par exemple, la morphine 1 (1), l'ibogamine 2 (2), la dioscorine 3 (3) ou la cocaïne 4 (4). De ce fait, il est possible qu'ils possèdent des propriétés intéressantes du point de vue pharmacodynamique. (voir tableau suivant)

Il existe en effet une relation très étroite entre la structure d'une molécule et ses propriétés pharmacologiques. Ainsi, l'action de nombreux composés morphiniques de synthèse est expliquée par l'analogie de l'une de leurs conformations avec la molécule de morphine qui se présente sous forme de T. C'est comme cela, par exemple, qu'est expliquée l'activité de la mépéridine 5 qui peut adopter la conformation 6 (5). (voir tableau suivant).

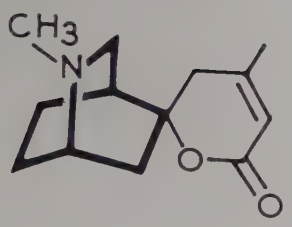
Avant de commencer l'exposé des résultats de nos travaux, nous allons examiner les différentes méthodes décrites dans la littérature pour l'obtention de ces composés.



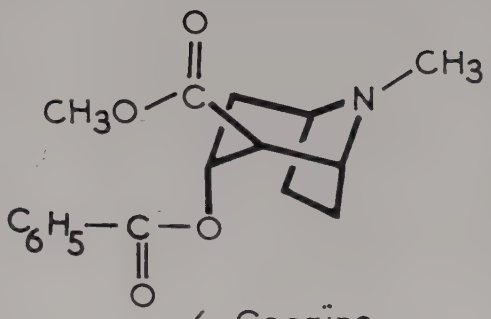
1 Morphine



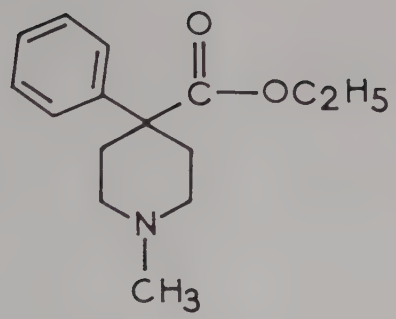
2 Ibogamine



3 Dioscorine

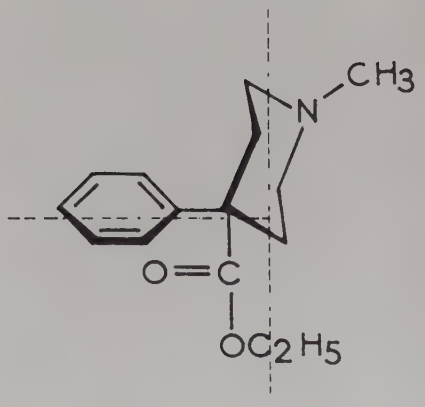


4 Cocaïne



5 Mépéridine

≡



6

LITTERATURE

C H A P I T R E I

PREPARATION DES COMPOSES AZABICYCLIQUES PONTES DANS LA LITTERATURE.

L'examen de la littérature montre qu'il n'y a pas de méthode générale pour la synthèse des molécules azabicycliques pontées, mais qu'il existe, par contre, un éventail assez large de possibilités permettant l'obtention de ces composés. Ceci s'explique si l'on sait que, suivant les conditions expérimentales, une amine (elle même nucléophile) et sa chloramine peuvent conduire à la formation des diverses espèces suivantes :

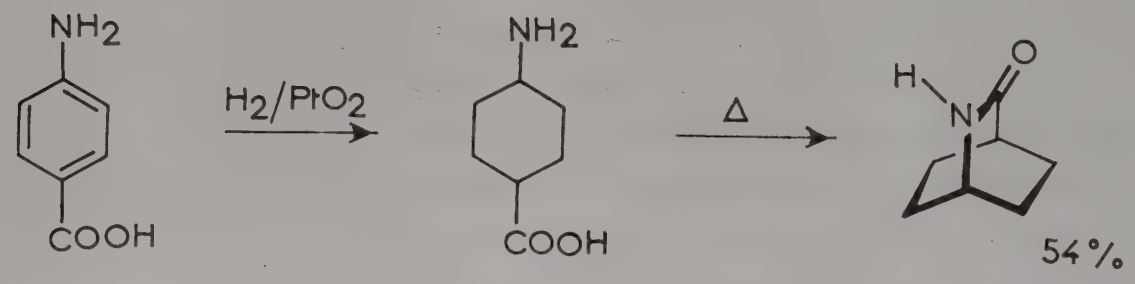
R_2N^-	anion amidure
R_2N^+	ion nitrénium
$R_2N^\bullet$	radical amino
$R_2NH^{+\bullet}$	radical aminium
$R_2\bar{N}\vert$	nitrène

Nous allons étudier brièvement, et de façon non exhaustive, les méthodes qui nous paraissent les plus caractéristiques, et nous citerons dans chaque cas des exemples qui les illustrent.

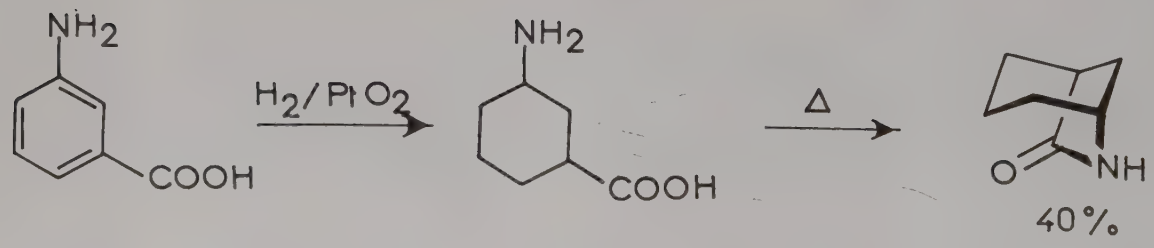
1/ PYROLYSE DE MOLECULES BIFONCTIONNELLES.

La condensation intramoléculaire d'aminoacides ou d'aminoesters monocycliques constitue l'une des deux méthodes principales utilisées pour la synthèse de lactames bicycliques pontés, l'autre étant la transposition de BECKMANN dont nous parlerons plus loin.

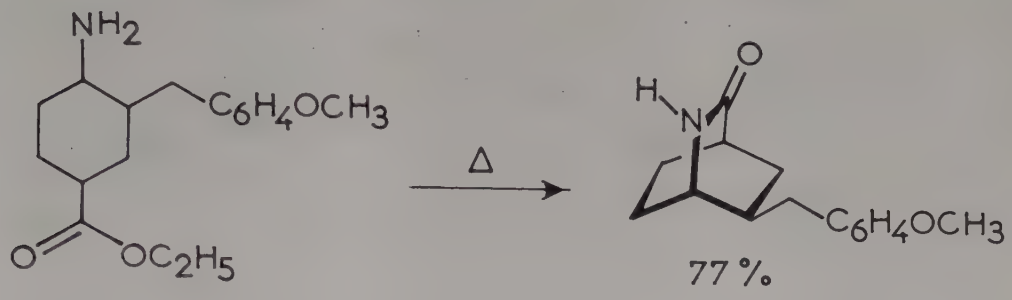
C'est ainsi qu'en 1916 HOUBEN et PFAU (6) obtiennent l'isoquinuclidone-3 par condensation intramoléculaire de l'acide amino-4 cyclohexanecarboxylique.



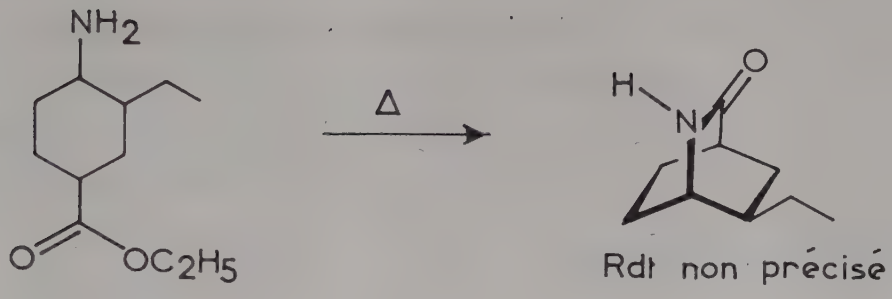
De même HEWGILL et JEFFRIES (7) préparent l'aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-7 par pyrolyse de l'acide amino-3, cyclohexanecarboxylique.



Cette réaction peut, dans certains cas, être appliquée à la synthèse de dérivés substitués. Ainsi, BEGUE et FETIZON (8) préparent l'anisoyl-6, isoquinuclidone-3 et l'éthyl-6, isoquinuclidone-3 à partir des aminoesters correspondants.



77 %

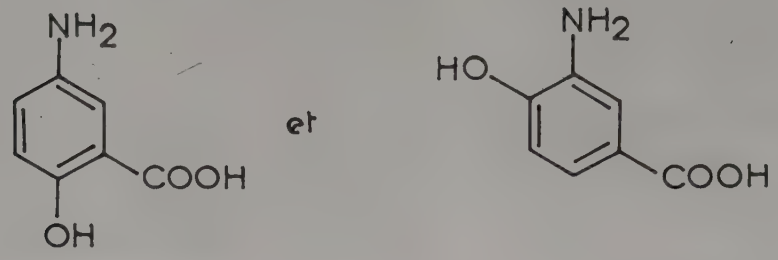


Rdt non précisé

Cette méthode est cependant limitée par les possibilités de préparation des produits de départ. Ainsi, pour notre part, nous n'avons pas réussi à effectuer, en utilisant des catalyseurs courants tels PtO_2, Ni Raney (W_4 ou W_6), Pd/C, $Pd/BaCO_3$,

.../...

(dans l'eau, l'éthanol, le dioxanne ou la soude diluée) l'hydrogénation des composés aromatiques suivants :



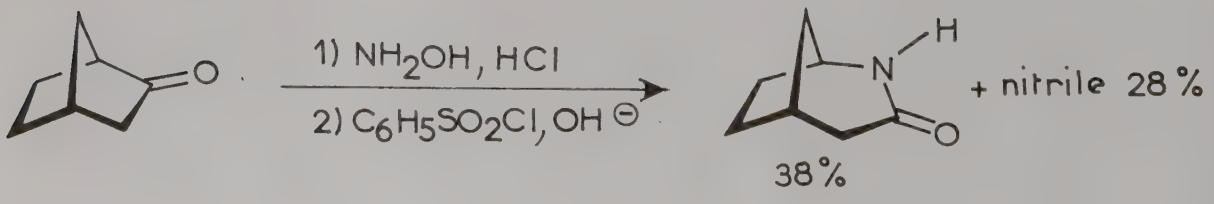
qui auraient pu conduire aux lactames correspondants.

Par contre, cette méthode présente l'avantage de conduire à des lactames secondaires, ce qui laisse la possibilité de fixer, sur l'atome d'azote, un groupement alkyle quelconque (méthyle, éthyle, etc ...) comme nous le verrons par la suite.

2/ TRANSPOSITION DE BECKMANN.

La deuxième voie d'obtention de lactames bicycliques pontés utilise la transposition de BECKMANN. C'est ainsi que HALL (9) a effectué, en utilisant la méthode mise au point par GATES et MALCHICK (10), la synthèse d'une dizaine de lactames bicycliques pontés par transposition des oximes de différentes cétones polycycliques décrites dans la littérature.

Par exemple, la bicyclo (2,2,1) heptanone-2 conduit à l'aza-2, bicyclo (3,2,1) octanone-3.



Les méthodes de préparation ainsi que les procédés de polymérisation de certains lactames de ce type, étudiés aussi par HALL (9), sont couverts par des brevets (11).

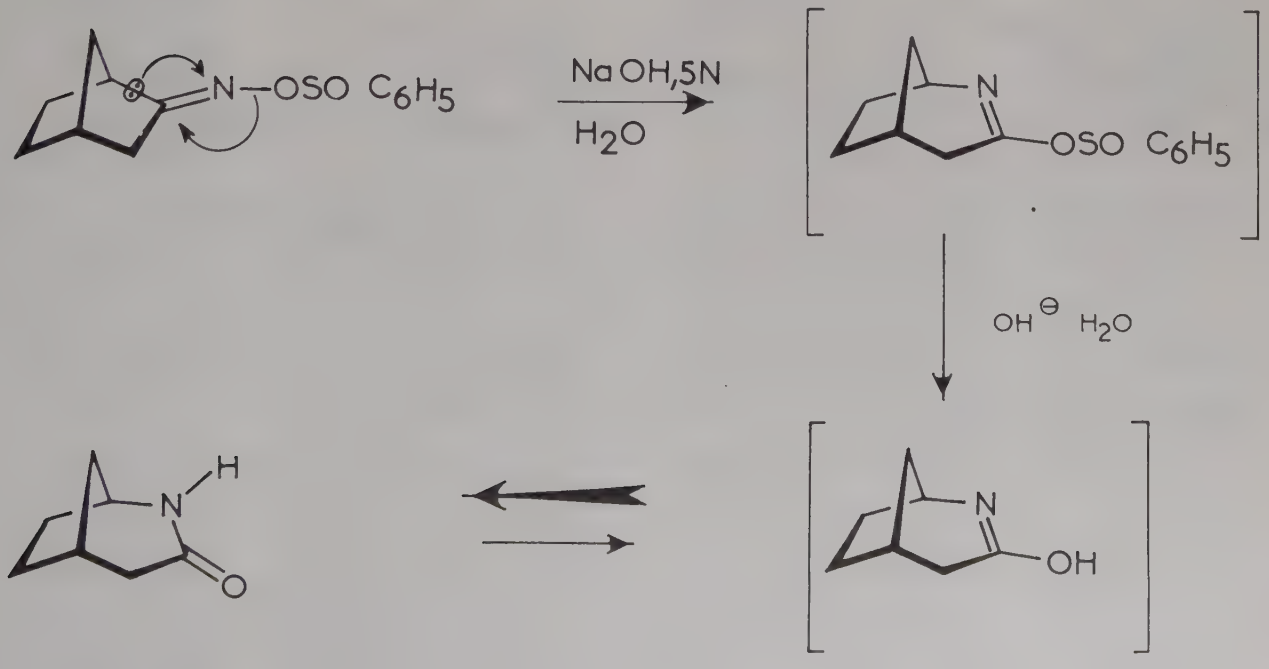
La transposition de BECKMANN est particulièrement intéressante lorsque la cétone bicyclique de départ est facilement accessible. Elle est cependant limitée par la nécessité d'utiliser bien souvent des réactifs assez vigoureux (H_2SO_4, acide polyphosphorique, PCl_5, $SOCl_2$, bases fortes), qui ne sont pas toujours compatibles avec la présence d'une deuxième fontion dans la molécule.

D'autre part, cette transposition est compliquée par la formation, parfois abondante, d'un nitrile éthylénique qui résulte d'une réaction secondaire (voie II ci-dessous).

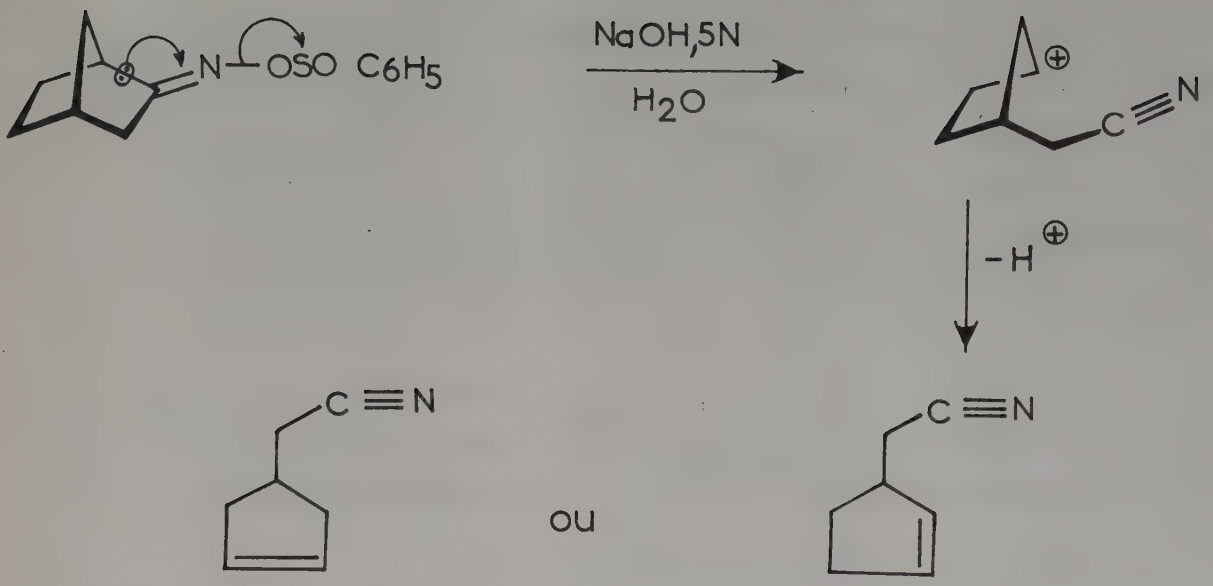
Mécanisme de la réaction.

Dans tous les cas, le mécanisme de cette réaction implique le départ du groupement hydroxyle de l'oxime. L'utilisation du chlorure de benzène sulfonyle conduit de façon intermédiaire à la formation d'un sulfonate (10), lequel peut évoluer de deux façons différentes pour donner, soit le lactame (voie I), soit le nitrile (voie II).

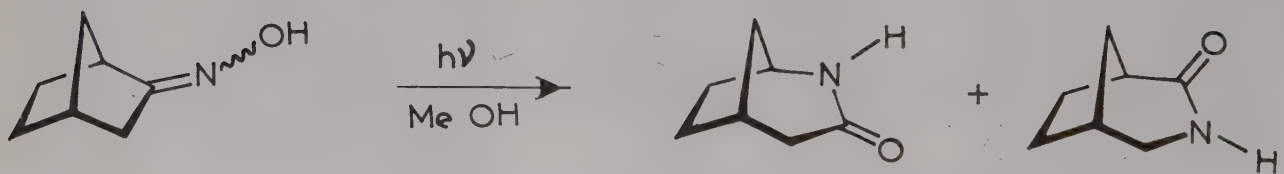
VOIE I



VOIE II



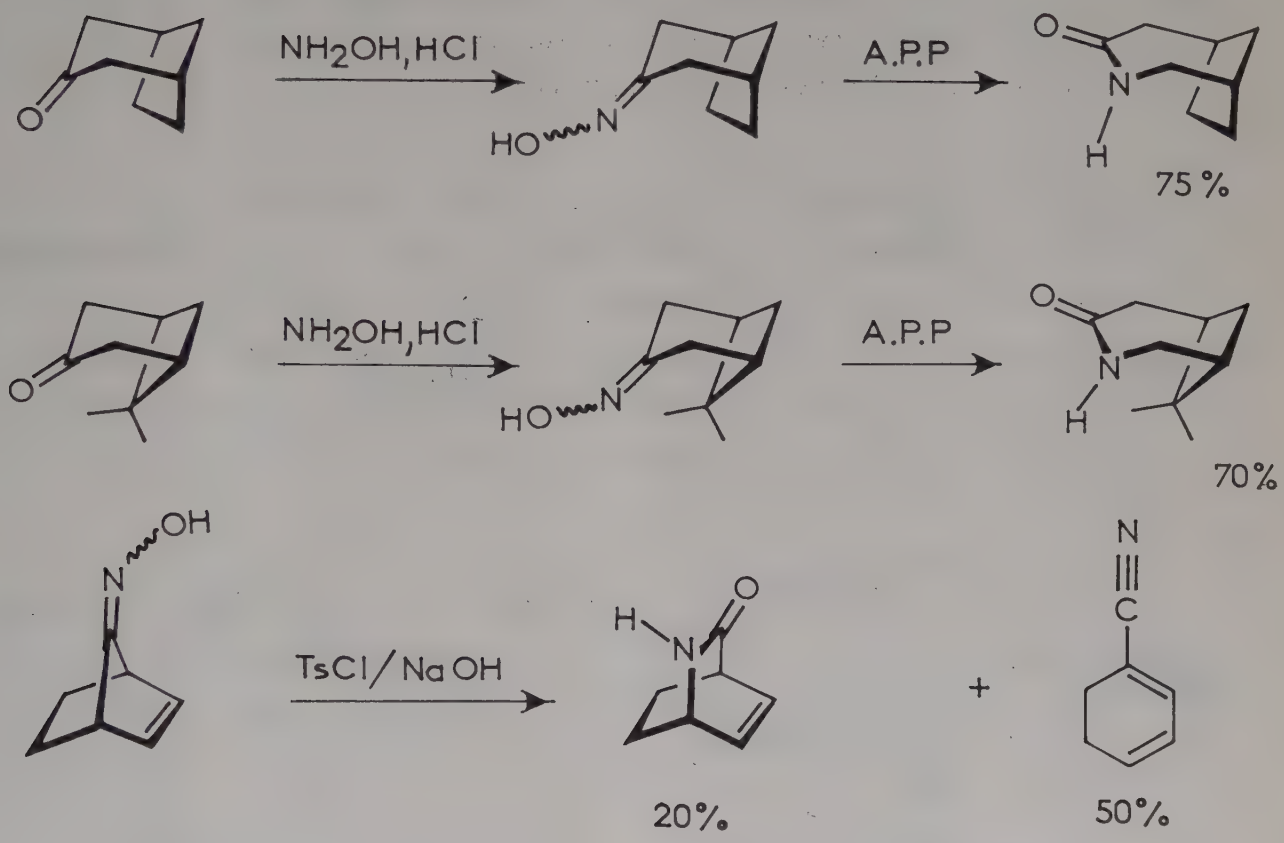
FOX et ROSENBERG (12) effectuent une réaction similaire par photolyse de cette même oxime :



Rdt global 28 %

Il est remarquable que, dans ce cas, il n'y a pas formation de nitrile.

Dans notre laboratoire nous avons appliqué, avec succès, la transposition de BECKMANN aux oximes de l'isonopinone, de la bicyclo (3,2,1) octanone-3 et de la bicyclo (2,2,2) heptène-2, one-7, ce qui conduit aux différents dérivés azabicycliques pontés correspondants (13,14).

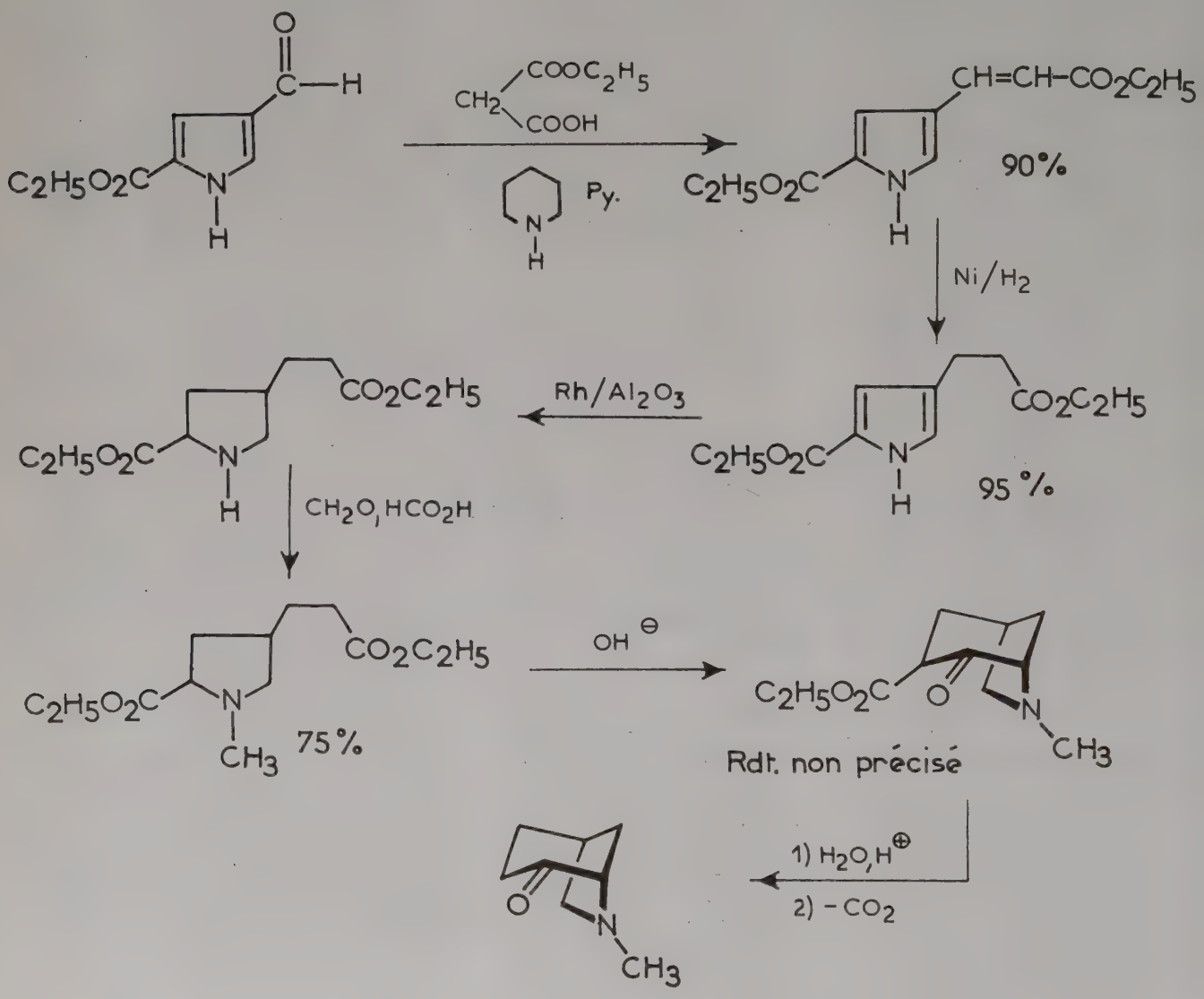


Nous voyons que si, dans les deux premiers cas, les rendements sont satisfaisants, il n'en est pas de même dans le cas de la bicyclo (2,2,1) heptène-2, one-7. En effet, cette dernière réaction est compliquée par une polymérisation abondante (30 %) et une fragmentation préférentielle qui donne le nitrile éthylénique (50 %) suivant le mécanisme décrit précédemment (voie II).

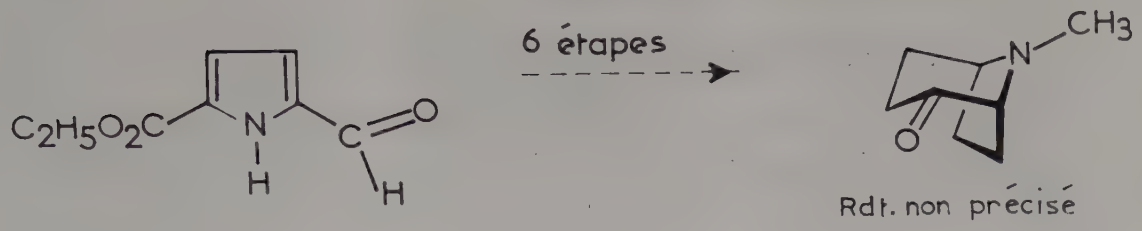
3/ CONDENSATIONS INTRAMOLECULAIRES CARBANIONIQUES.

Afin d'effectuer la synthèse de molécules azabicycliques pontées possédant une deuxième fonction, différents auteurs ont effectué des condensations intramoléculaires de composés bifonctionnels monocycliques possédant l'atome d'azote inclus dans le cycle.

Ainsi PINDER et collaborateurs (15) effectuent, en 1962, la seule synthèse connue de la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-4 par condensation intramoléculaire de deux fonctions ester (réaction de DIECKMANN).

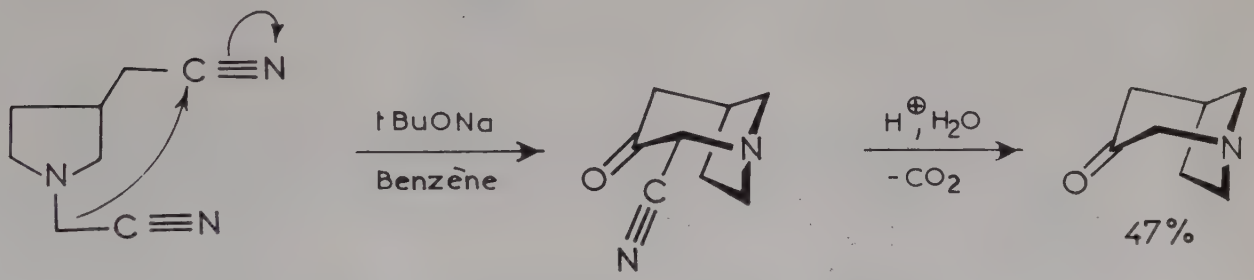


De la même manière, ces auteurs obtiennent la tropinone-2 à partir de l'éthoxycarbonyl-2, formyl-5, pyrrole.



Cependant, comme le montre le schéma réactionnel, cette méthode est assez longue et les rendements en produits finals ne sont pas précisés.

Une condensation du même type, la condensation de THORPE, permet à THILL et AARON (16) de préparer l'aza-1, bicyclo (3,2,1) octanone-4 à partir d'une molécule dicyanée.



4/ CYCLOADDITIONS DE DIELS ALDER.

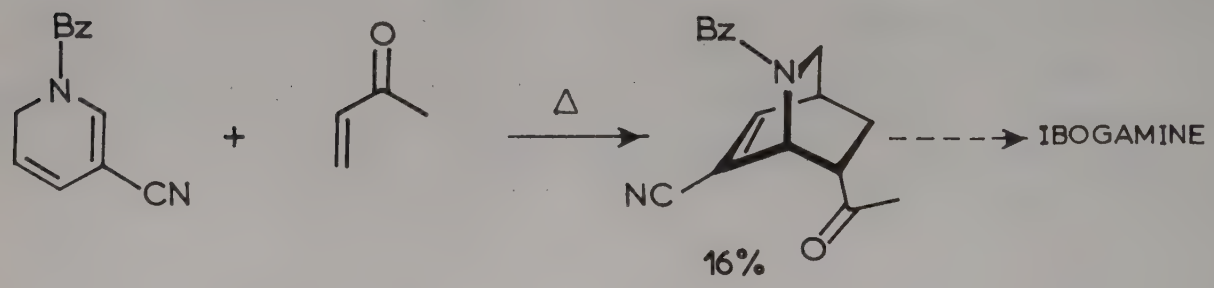
Ce type de réaction permet d'obtenir des molécules azabicycliques pontées diversement substituées.

Deux cas sont à envisager puisque l'atome d'azote peut être impliqué :

- soit dans le diène
- soit dans le diénophile

a)L'atome d'azote fait partie du diène.

Dans ce cas, les diènes mis en réaction avec le dérivé éthylénique sont généralement des dihydropyridines substituées (17-20),et nous citerons comme exemple l'emploi de cette méthode par BÜCHI et collaborateurs (2) pour la préparation du produit "clé" de leur synthèse totale de l'ibogamine.



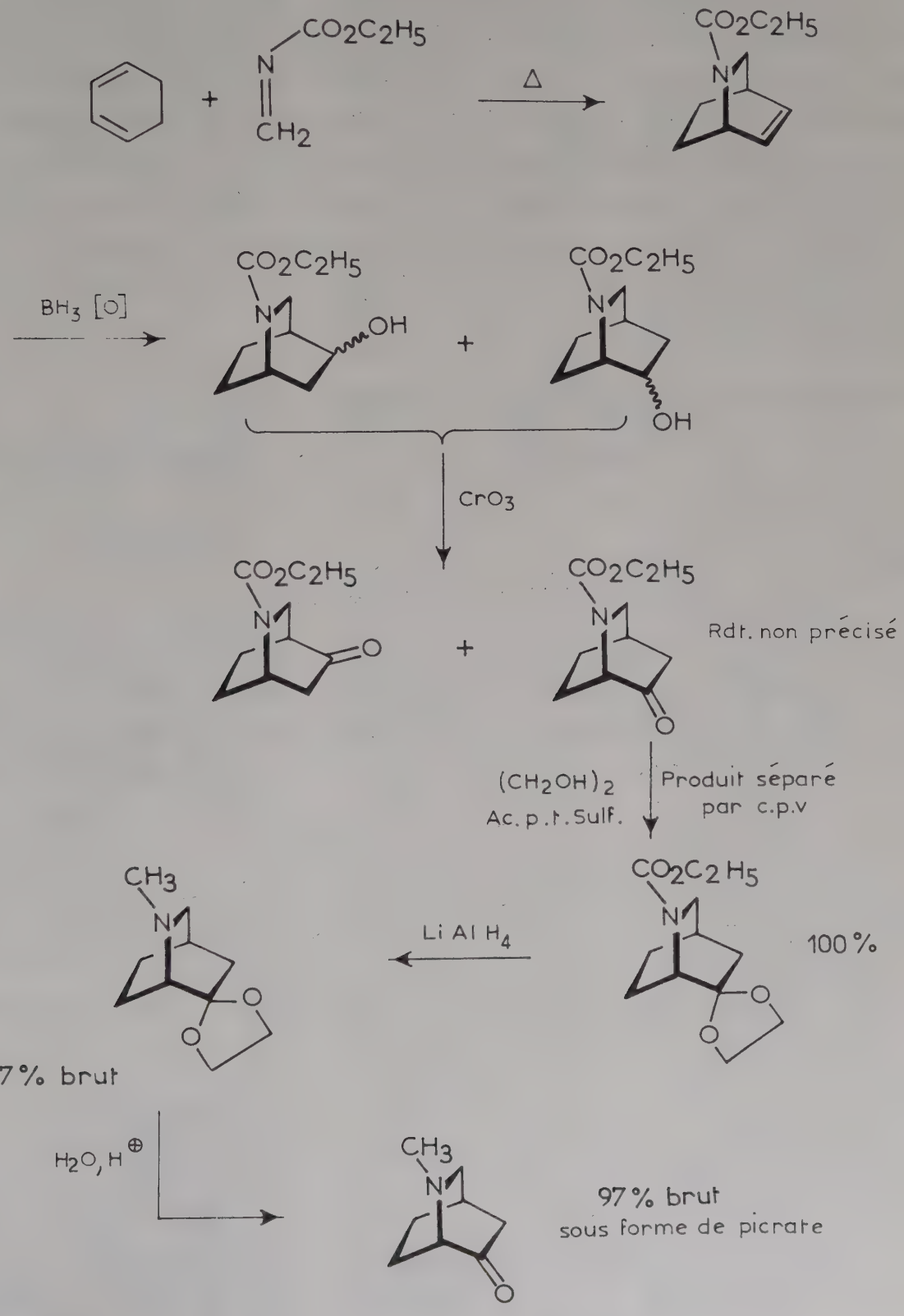
Ce chemin réactionnel est cependant rendu délicat par la difficulté de préparation des dihydropyridines appropriées et par leur grande instabilité.

b) L'atome d'azote fait partie du diénophile.

Certains composés possédant un atome d'azote impliqué dans une double liaison sont, de part leur substitution, capables d'agir comme diénophiles dans une réaction de DIELS ALDER (21,22). Ce sont en général des composés du type suivant :

R = Cl, F, CO_2R .... R_1 et R_2 = CN, CO_2R , $CONH_2$

Cette méthode a été utilisée en 1965 par CAVA et collaborateurs (23) qui obtiennent ainsi la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-5 ou dioscorone et son isomère la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2), octanone-6, dont nous décrivons ci-dessous la synthèse.

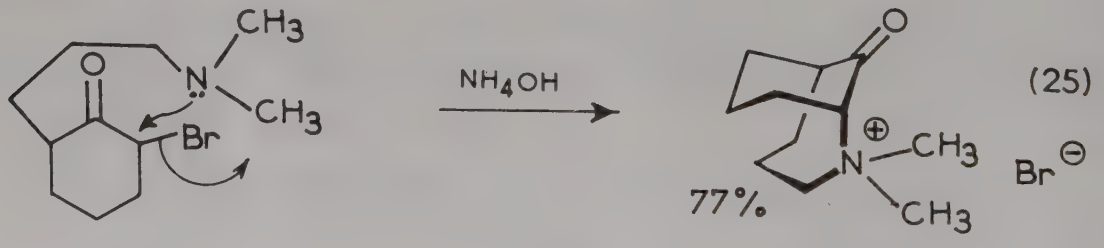


Le méthylèneuréthane (24) réagit avec le cyclohexadiène pour donner le carbéthoxy-2, aza-2, bicyclo (2,2,2), octène-5 avec un rendement limité à 27 % par une polymérisation abondante et des réactions secondaires. Ce produit permet d'accéder, après plusieurs étapes, aux aminocétones citées précédemment. Notons qu'il s'agit là de la seule méthode de synthèse connue de la méthyl-2,aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6.

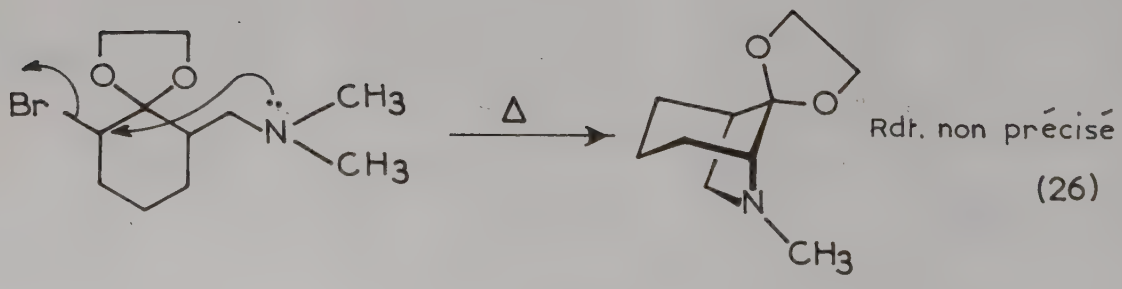
Là encore, nous voyons que la méthode est très limitée par la difficulté de préparation des produits de départ, la réactivité de ces composés et, dans le cas étudié, par l'obtention d'isomères difficilement séparables. D'autre part il faut signaler que, dans la cycloaddition de départ le problème de l'orientation du diène par rapport au diénophile se pose de façon aigüe et peut mener à une proportion importante de produit non désiré. Enfin, cette méthode s'applique principalement à l'obtention de composés substitués (R_1 et R_2 dans le diénophile).

5/ CYCLISATION PAR REACTION SN_2 INTRAMOLECULAIRE.

Cette voie de synthèse utilise le caractère nucléophile de l'atome d'azote pour effectuer la cyclisation de composés monocycliques diversement substitués. Les différentes molécules ci-dessous ont été obtenues de cette façon.

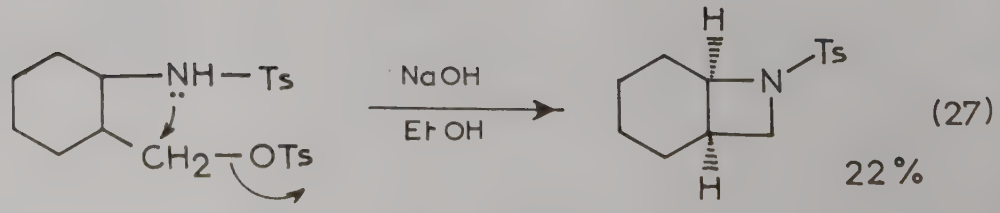


(25)



Rdt. non précisé

(26)



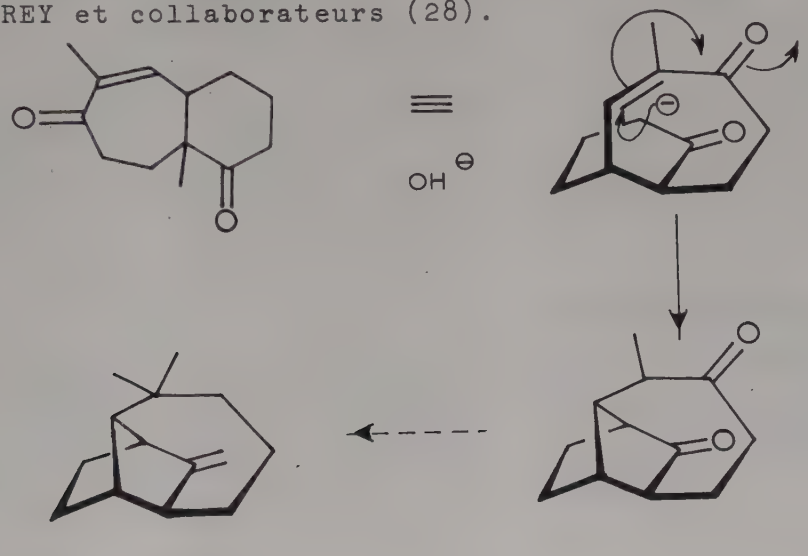
(27)

22 %

Nous voyons que cette méthode est assez générale et peut conduire, en principe, à l'obtention de nombreuses molécules bicycliques pontées, la difficulté essentielle résidant dans la préparation du dérivé monocyclique convenablement substitué.

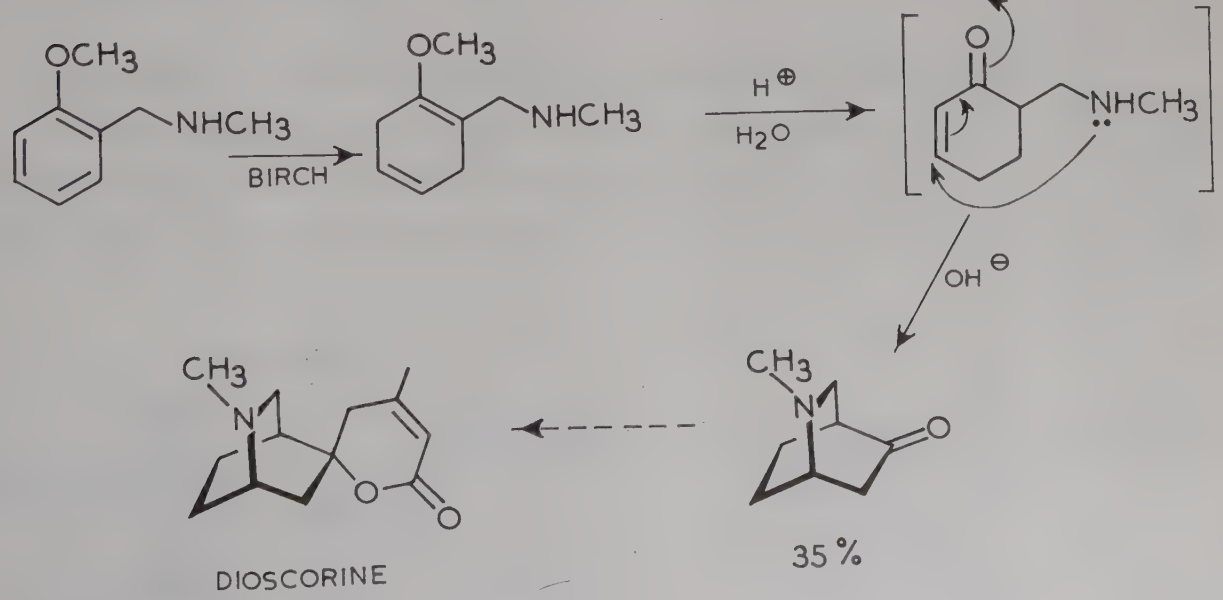
6/ REACTION DE MICHAEL INTERNE.

Cette réaction d'addition 1-4 sur une cétone conjuguée est appliquée avec succès dans la synthèse de composés polycycliques carbonés, comme par exemple dans la synthèse du longifolène par COREY et collaborateurs (28).



LONGIFOLÈNE

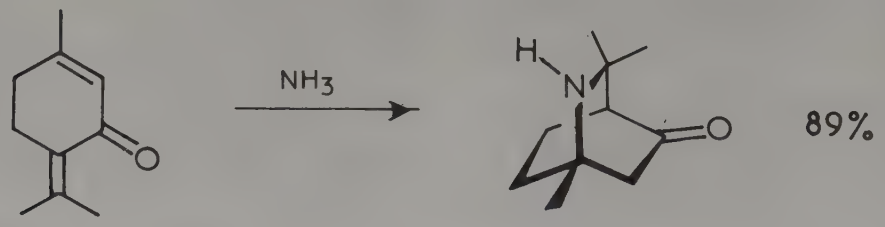
Elle peut être exploitée avec avantage en série hétérolytique. En particulier, l'utilisation d'un atome d'azote comme nucléophile permet l'obtention de diverses cétones azabicycliques (33,34). Ainsi, PAGE et PINDER (3) effectuent la très belle synthèse de la dioscorone, substrat de départ pour la synthèse totale de la dioscorine. Le shéma réactionnel employé est le suivant :



35 %

DIOSCORINE

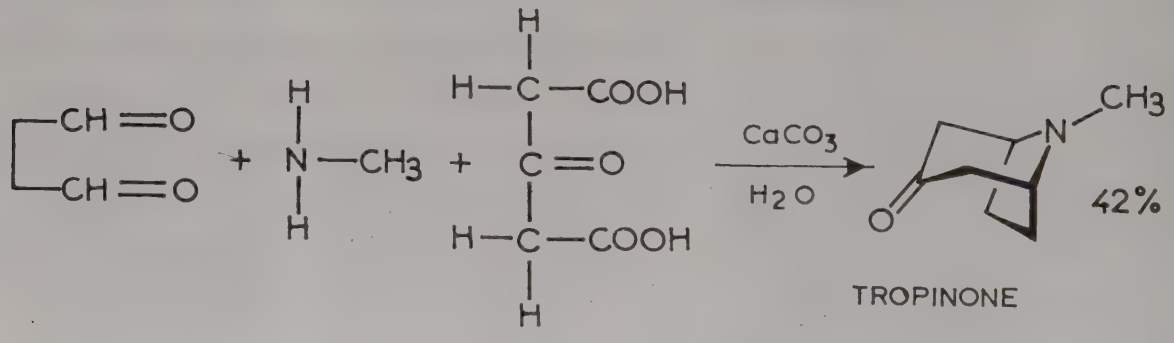
De même REY et RASSAT (31) obtiennent la triméthyl-3,3,7, isoquinuclidone-5 en une seule étape et ceci par double réaction de MICHAEL de l'ammoniac sur la pipériténone.



Il est à noter que cette méthode de synthèse qui peut, nous le voyons, être très rapide est, par sa nature même (addition 1-4) limitée à l'obtention de β aminocétones.

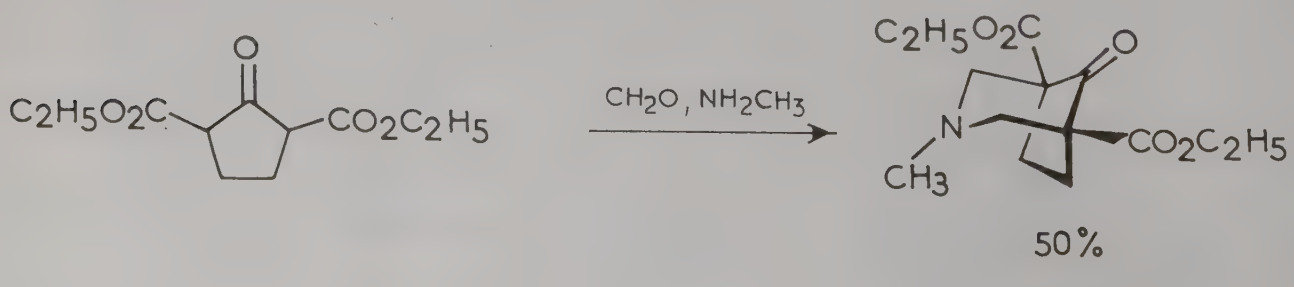
7/ DOUBLE REACTION DE MANNICH.

C'est en utilisant cette réaction de condensation que ROBINSON effectue, en 1917, la première synthèse de la tropinone (32), qualifiée de "merveilleusement élégante" par WILLSTATTER (33).

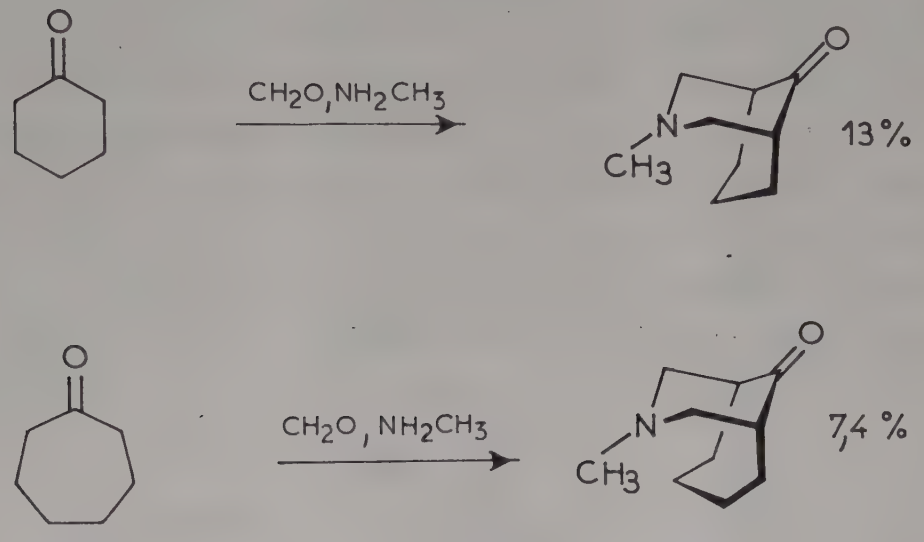


TROPINONE

Depuis, de nombreux auteurs ont utilisé cette méthode pour effectuer la synthèse de composés azabicycliques pontés (34). Citons entre autres ANET et collaborateurs (34) qui obtiennent de cette façon une pseudopelletierine à partir d'une cyclopentanone bisubstituée :



ainsi que HOUSE et collaborateurs (36) qui observent des rendements bien inférieurs dans la synthèse des homologues supérieurs non substitués de cette molécule.

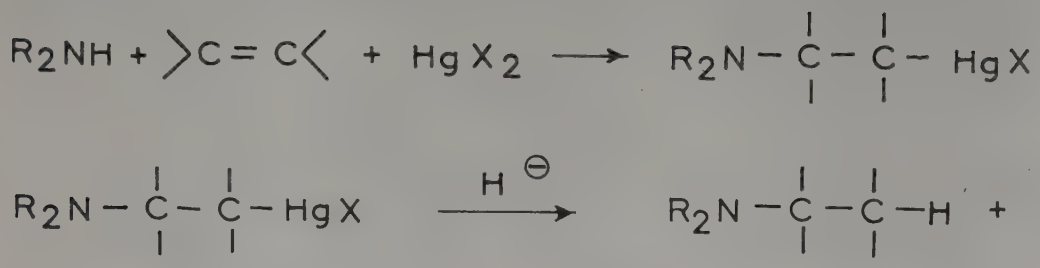


Cette réaction, soulignons-le, s'applique principalement à la synthèse de composés possédant un plan de symétrie, et ne donne pas toujours de bons rendements. Elle présente cependant le gros avantage de ne nécessiter, comme substrats de départ, que des produits simples et accessibles facilement.

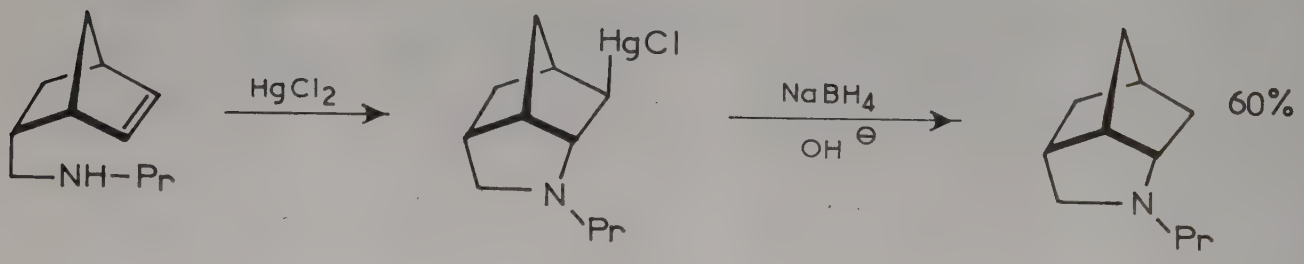
8/ CYCLISATION PAR AMINOMERCURATION D'UNE DOUBLE LIAISON.

Récemment, LATTES et collaborateurs (37,38) ont entrepris l'étude de l'addition des sels mercuriques aux doubles liaisons, en présence d'une fonction amine. Ils proposent pour cette

réaction le mécanisme suivant :



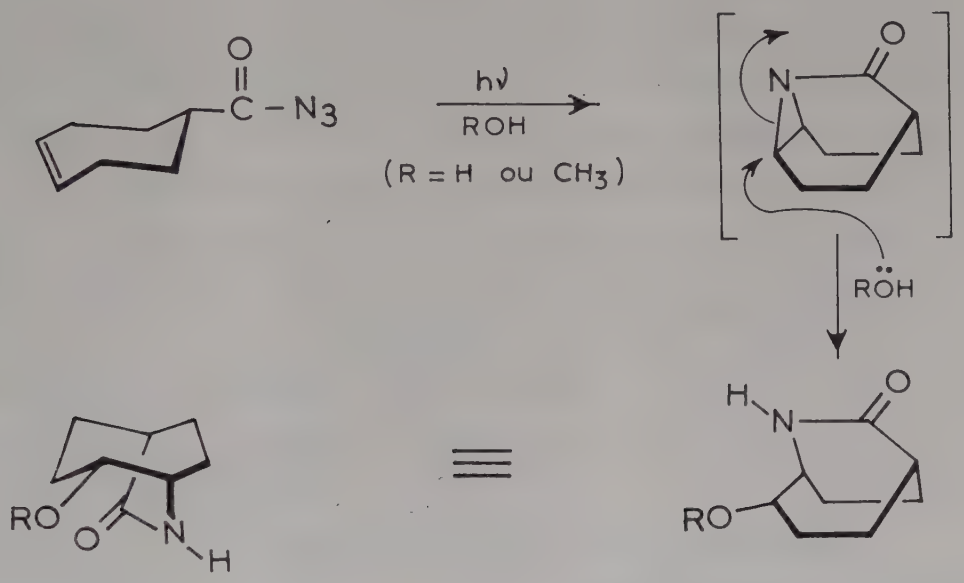
La réduction du complexe métallique obtenu ($NaBH_4$) permet donc, en fait, d'effectuer l'addition de l'amine sur la double liaison. Cette méthode exploitée en série bicyclique comme dans l'exemple di-dessous (39), conduit à la formation de composés azapolycycliques avec des rendements souvent satisfaisants (50-60 %).

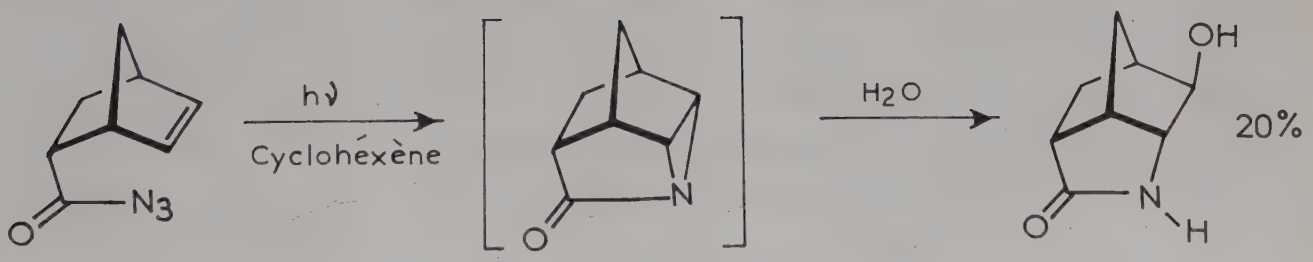


9/ CYCLISATIONS PAR L'INTERMEDIAIRE DE NITRENES.

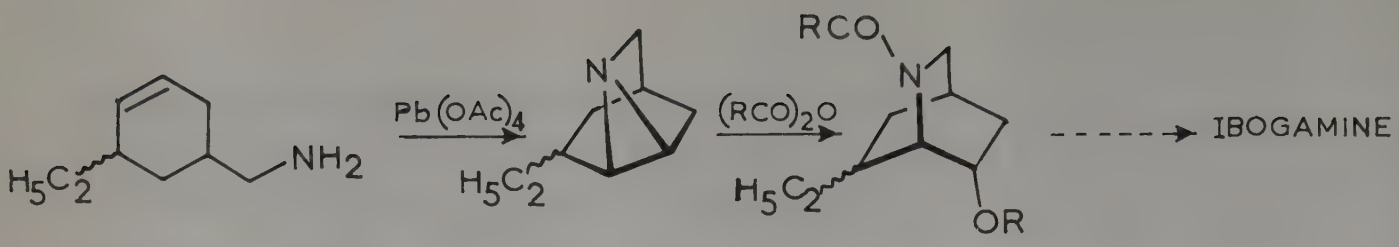
Les nitrènes (R-$\bar{N}$|) sont les homologues azotés des carbènes, et peuvent être obtenus par différentes méthodes (40). Leur structure électronique peut être, soit singulet (obtention photochimique), soit triplet (obtention thermique) (41,42). Ce sont, comme les carbènes, des intermédiaires très réactifs qui peuvent évoluer de nombreuses façons, et dont les principales réactions ont été réunies dans une récente revue de SMALLEY et SUSCHITZKY (43).

En particulier, les nitrènes possèdent la propriété de s'additionner aux doubles liaisons de façon intra ou intermoléculaire. Il se forme de façon intermédiaire une aziridine (stable ou non) qui s'ouvre par réaction avec un solvant nucléophile (H_2O, ROH, etc ...). Lorsqu'on utilise un précurseur éthylénique mono ou bicyclique comme substrat de départ, la réaction intramoléculaire du nitrène permet d'accéder à des composés azabicycliques pontés comme le décrivent par exemple EDWARDS et collaborateurs (44) sur des substrats de ce type.





Cette méthode, utilisée par NAGATA et collaborateurs (45) lors de leur synthèse de l'ibogamine, nous semble particulièrement intéressante.



10/ REACTIONS METTANT EN JEU DES N-CHLORAMINES.

La transformation d'une amine en chloramine s'avère être un moyen efficace d'augmenter sa réactivité, et de nombreux auteurs se sont intéressés aux possibilités offertes par ces composés.

La plupart du temps, la chloramine était considérée comme source de radicaux aminés (protonés ou non) mais, depuis quelques années, GASSMAN et collaborateurs ont étudié la réactivité d'espèces chargées positivement, appelées "ions nitrénium ", qui sont obtenues par solvolyse de ces N-chloramines.

Nous allons donc étudier successivement :

A/ Les réactions radicalaires.

- l'addition des radicaux aminés sur les doubles liaisons.
- la réaction de HOFMANN-LOEFFLER- FREYTAG

B/ Les réactions d'ions nitrénium.

A/ Les réactions radicalaires.

I/ Addition de radicaux aminés sur une double liaison.

L'étude de ces réactions a pris un essor considérable depuis les travaux de NEALE (46,53) et de MINISCI (54,58). Plus récemment SURZUR et collaborateurs ont repris ces résultats et les ont appliqués à des réactions intramoléculaires (59,52).

a) La réaction de NEALE.

NEALE et collaborateurs ont mis au point une réaction au cours de laquelle les N-chlorodialkylamines s'additionnent aux hydrocarbures insaturés, en une étape, pour conduire à des amines tertiaires chlorées

Cette réaction a lieu dans une solution d'acide sulfurique 4M dans l'acide acétique, qui contient la chloramine, et à laquelle on ajoute l'oléfine. Elle peut être initiée par un sel ferreux ou par la lumière ultraviolette, qui provoquent la rupture homolytique de la liaison N-Cl et la formation d'un radical aminium.

L'action du sel ferreux peut être shématisée par l'équation suivante :

$$R_2\overset{\oplus}{N}H-Cl + Fe^{++} \longrightarrow R_2\overset{\oplus}{N}H\bullet + Fe^{+++} + Cl^{\ominus}$$

Dans le cas de la catalyse par la lumière ultraviolette, il faut noter que la rupture a très vraisemblablement lieu dans des molécules de chloramine non protonées. En effet, une chloramine protonée n'absorbe pas en lumière ultraviolette, alors qu'une chloramine non protonée absorbe aux environs de 275 mμ. Cette absorption serait due, d'après SURZUR et collaborateurs (59) à une transition du type $n - \sigma^*$, les électrons n étant ceux du doublet libre de l'atome d'azote, et σ^* indiquant l'orbitale antiliante de la liaison N-Cl.

Une fois l'ion aminium formé, il peut évoluer selon la séquence radicalaire en chaine suivante :

$$R_2\overset{\oplus}{N}H\bullet + \rangle C=C\langle \longrightarrow R_2\overset{\oplus}{N}H-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}\bullet$$

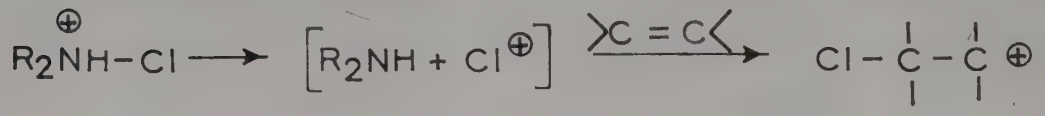
$$R_2\overset{\oplus}{N}H-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}\bullet + R_2\overset{\oplus}{N}HCl \longrightarrow R_2\overset{\oplus}{N}H-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}-Cl + R_2\overset{\oplus}{N}H\bullet$$

Il faut cependant relever que, même avec une initiation favorisant la voie radicalaire, trois types de réactions peuvent entrer en compétition :

1) L'addition radicalaire de la N-chloramine sur l'oléfine (que nous venons de voir).

2) La transposition radicalaire de la chloramine ou réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG.

3) La chloration électrophile de la double liaison c'est-à-dire l'addition de Cl^+ sur la double liaison, selon l'équation :



L'ion carbonium ainsi formé peut alors être attaqué par un nucléophile présent dans le milieu (solvant, etc ...).

L'importance relative de ces diverses réactions est liée à différents facteurs dont la nature de la chloramine , du composé éthylénique et du milieu. Par exemple, d'après NEALE (53) la chloration électrophile de la double liaison prédomine à l'exclusion des deux autres possibilités dans le cas des oléfines disubstituées, mais la réaction d'addition radicalaire entre en compétition avec la chloration ionique si l'oléfine est terminale.

D'autre part, la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG serait plus favorable, lorsqu'elle est possible, que la réaction d'addition intermoléculaire sur une double liaison, ce résultat étant inversé lorsque les deux réactions sont faisables de façon intramoléculaire (62).

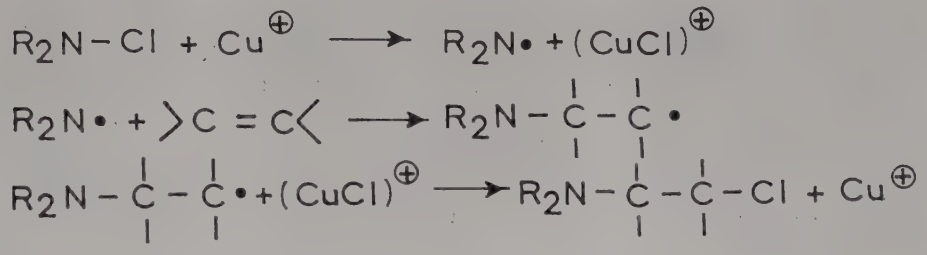
b) La réaction de MINISCI.

Nous venons de dire que la nature du milieu pouvait influencer fortement l'importance relative des réactions ioniques

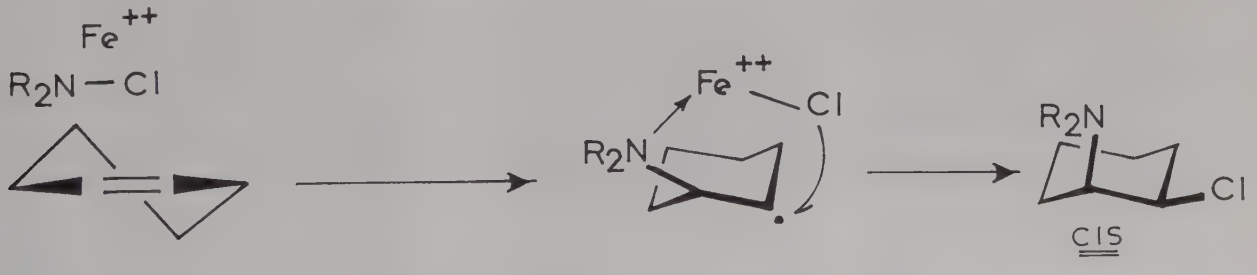
ou radicalaires. En effet, l'utilisation judicieuse d'un solvant (63) ou d'un catalyseur (64,65) peut favoriser l'une ou l'autre des voies réactionnelles.

Par exemple MINISCI a étudié la réaction des N-chloramines éthyléniques en milieu neutre et en présence d'un système oxydo-réducteur (Cu^{+}/Cu^{++}, Ti^{3+}/Ti^{4+}, Fe^{2+}/Fe^{2+}). Dans ces conditions, la chloration électrophile peut devenir négligeable, et la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG n'a pas lieu.

Le mécanisme invoqué dans ces réactions est un processus d'oxydo-réduction shématisé ainsi :



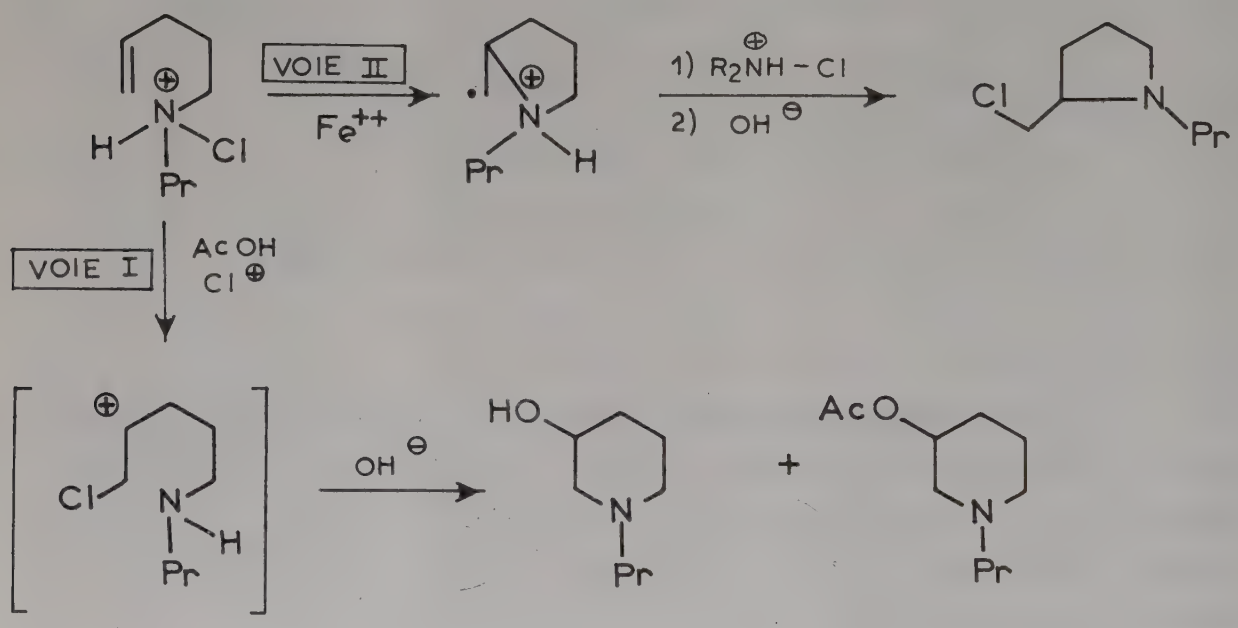
La nature du milieu peut aussi avoir une influence sur la stéréochimie des produits obtenus. Ainsi, le N-chloropipéridine s'additionne au cyclohexène de façon stéréosélective cis en milieu neutre, alors que les isomères cis et trans sont obtenus en milieu protonant (56). MINISCI explique cette stéréosélectivité en postulant le passage par un complexe de transfert de chlore du type suivant :



c) Cyclisations intramoléculaires.

SURZUR et collaborateurs (59,62) ont poursuivi l'étude de ces réactions sur des substrats possédant l'atome d'azote et la double liaison dans la même molécule. En utilisant comme produit de départ la N-chloro, N-propyl, pentène-4 yl amine, ils obtiennent selon les conditions employées soit des pipéridines, soit des pyrrolidines.

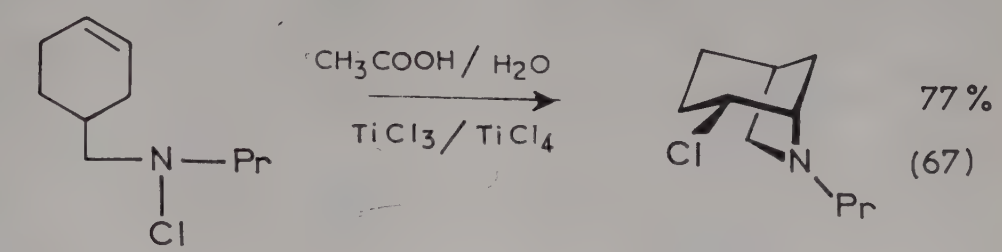
Sans catalyseur, la chloration électrophile de la double liaison prédomine (voie I). Suivie d'une cyclisation en milieu basique, elle mène à des pipéridines (59).



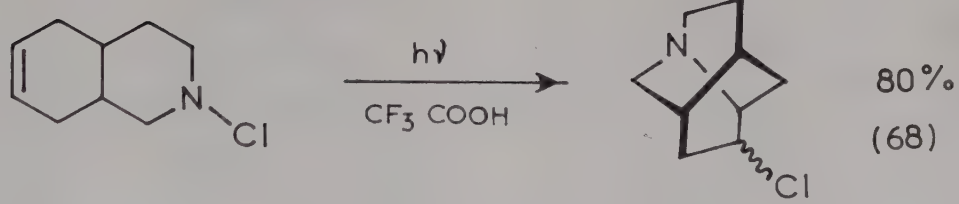
Par contre, en présence de sels ferreux, l'addition radicalaire (voie II) conduit à des dérivés de la pyrrolidine. Ce résultat est *a priori* surprenant puisqu'il implique le passage par un radical primaire (préférentiellement à un radical secondaire),

mais ce phénomène, déjà signalé par JULIA et collaborateurs (66), est expliqué par des considérations énergétiques (contrôle cinétique de l'approche des sites réactifs).

Les différentes réactions que nous venons de décrire peuvent être appliquées avec succès à la synthèse de molécules azabicycliques pontées. Citons par exemple les travaux de SURZUR et collaborateurs (67) qui observent une régiosélectivité et une stéréospécificité particulièrement élevées lors de la cyclisation du N-chloro-N-n propylméthylaminocyclohexène-4, ainsi que l'emploi de cette méthode par HEUSLER lors de sa synthèse de l'aza-1, twistane (68).



77 %
(67)



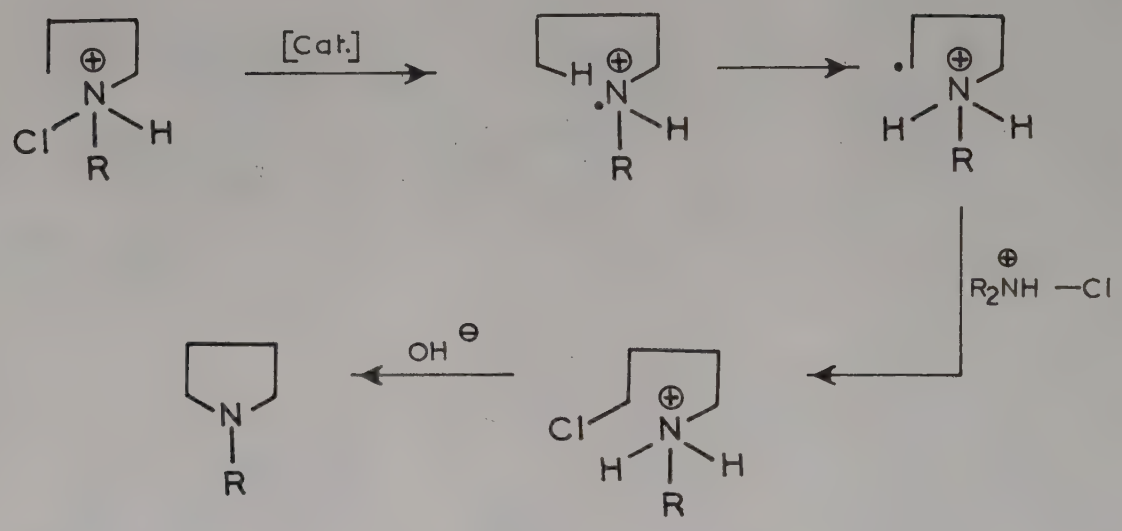
80 %
(68)

II/ La réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG.

Nous avons souligné précédemment (page 22) que l'une des possibilités d'évolution d'un radical amminium est la transposition radicalaire ou réaction de HOFMANN-LOFFLER-FREYTAG. Son mécanisme

a été étudié par WAWZONEK et THELAN (69), puis par COREY et HERTLER (70).

Ces auteurs proposent la formation intermédiaire d'un radical aminium obtenu par rupture homolytique de la liaison $R_2\overset{+}{N}H\text{-}Cl$, cette rupture pouvant être obtenue de façon thermique, photochimique ou catalytique. Ce radical peut alors arracher un atome d'hydrogène de la chaine carbonée pour donner un radical carboné qui va réagir avec une autre molécule de chloramine. La cyclisation finale, ionique, a lieu par traitement basique du milieu réactionnel.



En règle générale, l'abstraction d'hydrogène a lieu en position δ par rapport à l'amine. Ceci a été expliqué par COREY et HERTLER (70) qui estiment que deux facteurs entrent en jeu lors

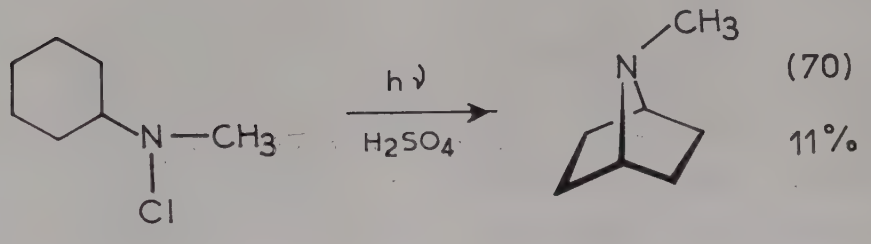
de cette réaction :

-L'angle C-H --- N , qui doit être le plus proche possible de 180°,ce qui correspond au recouvrement maximum des orbitales intéressées;

-L'existence d'un minimum d'interactions stériques dans l'état de transition.

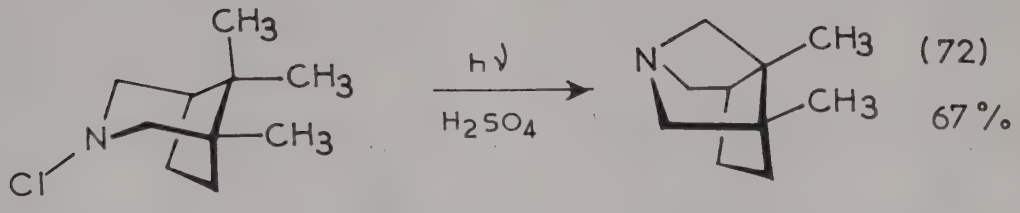
De nombreuses applicationsde cette réaction ont été réunies dans une revue de WOLFF (71).

Les exemples suivants illustrent les possibilités de cette méthode pour la synthèse de dérivés azabicycliques pontés (67, 70,72,73).



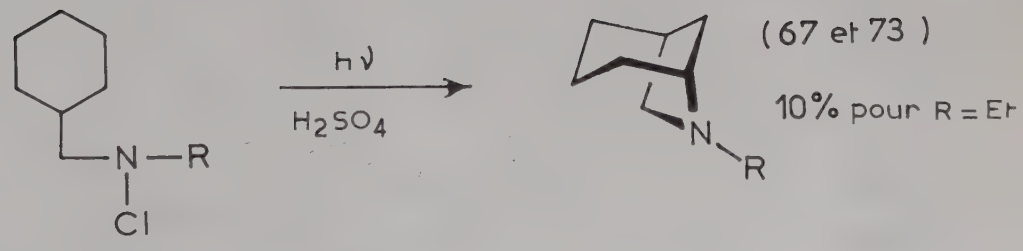
(70)

11%



(72)

67 %



(67 et 73)

10% pour R = Et

Il faut souligner le fait que toutes ces réactions ont été effectuées sur des composés ne possédant pas d'autre fonction dans la molécule, ce qui s'explique étant donné les conditions énergiques (H_2SO_4 concentré, CF_3COOH) requises pour effectuer la cyclisation.

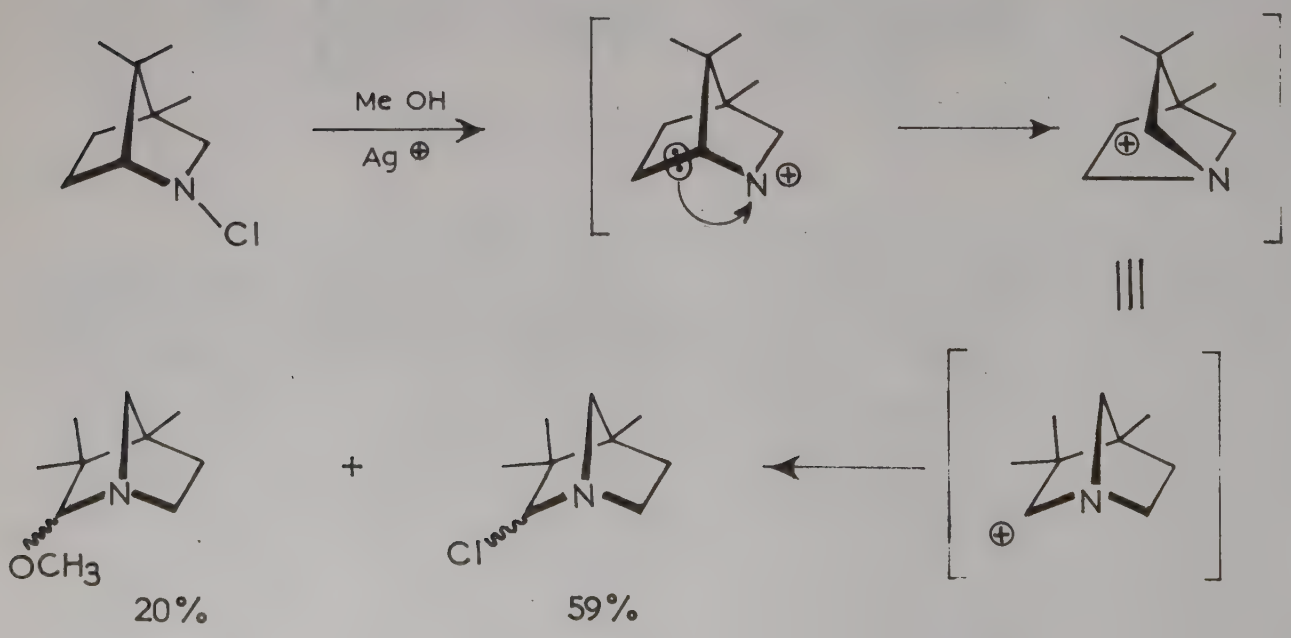
B/ Les réactions d'ions nitrénium.

Les travaux de NEALE, MINISCI et SURZUR ont montré qu'une chloramine pouvait conduire suivant le cas :

- Soit à la formation d'un ion Cl^+
- Soit à un radical aminé ($R_2N^\cdot$ ou $R_2\overset{+\cdot}{N}H$)

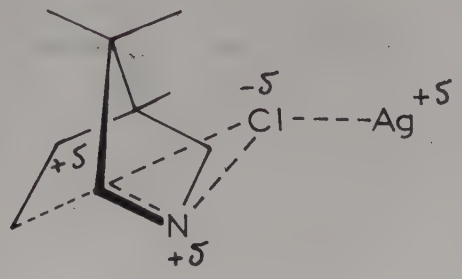
En 1962, GASSMAN et collaborateurs ont entrepris l'étude de la solvolyse des N-chloramines, afin de mettre en évidence la formation d'une espèce azotée électropositive appelée "ion nitrénium" (R_2N^+).

L'existence d'un tel ion a été prouvée par des réactions de transposition de squelette, ainsi que par des études cinétiques (74). C'est ainsi, par exemple, que le triméthyl-4,7,7 chloro-2, aza-2, bicyclo (2,2,1) heptane,traité par le nitrate d'argent dans le méthanol, subit des réactions de transposition (75,76).



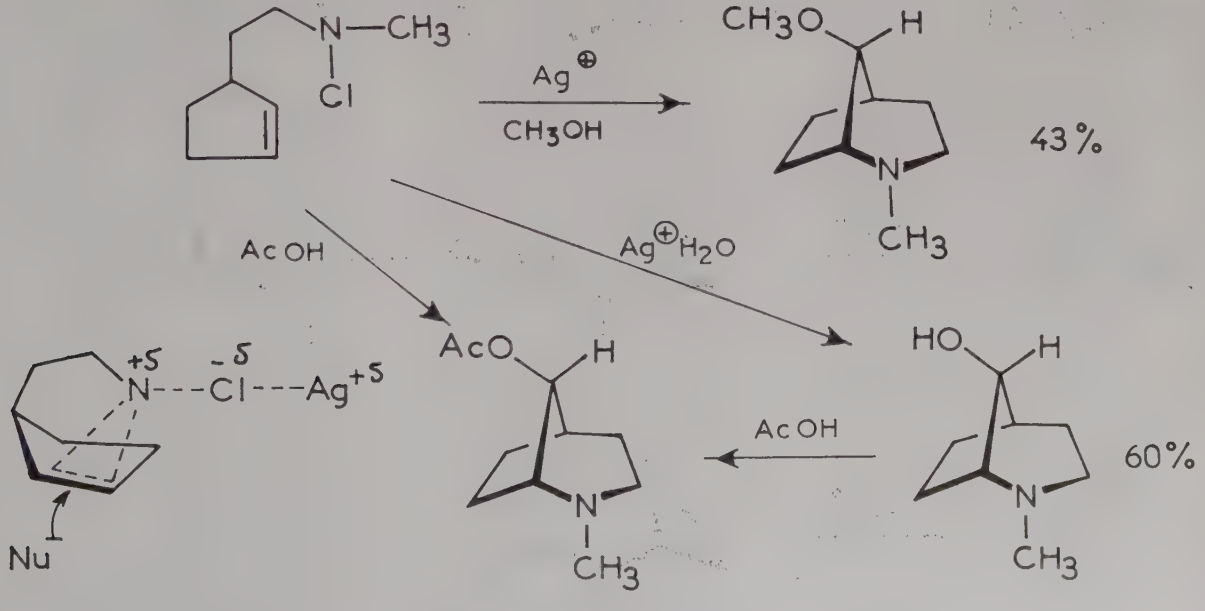
L'obtention de ces produits implique, comme nous l'avons indiqué dans le schéma, la migration d'un groupement alkyle avec sa paire d'électrons ce qui laisse supposer l'existence, comme intermédiaire, d'un atome d'azote chargé positivement.

D'autre part la rétention surprenante de l'atome de chlore dans la molécule, et ceci en présence d'ions Ag^+, conduit à envisager le passage, soit par une paire d'ions intime, soit par un état de transition du type suivant :



Plusieurs autres exemples confirmant cette hypothèse, sont réunis dans une récente revue de GASSMAN (74).

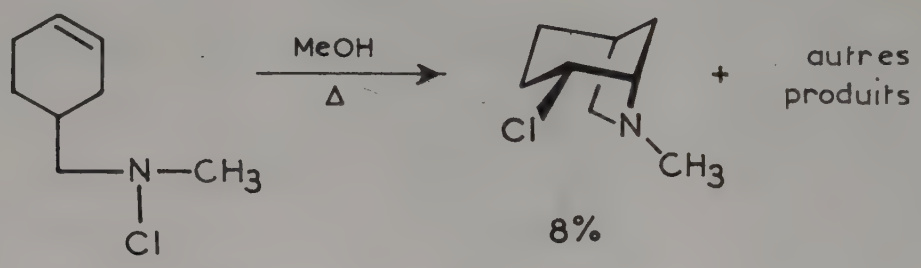
Ces ions nitrénium possèdent la propriété très intéressante de réagir avec les doubles liaisons. Comme l'évolution de la réaction est fonction de la nature du solvant, on dispose ainsi d'une élégante voie d'accès à des systèmes bicycliques pontés possédant un deuxième groupe fonctionnel. Ces possibilités sont illustrées par l'exemple décrit ci-dessous (75).



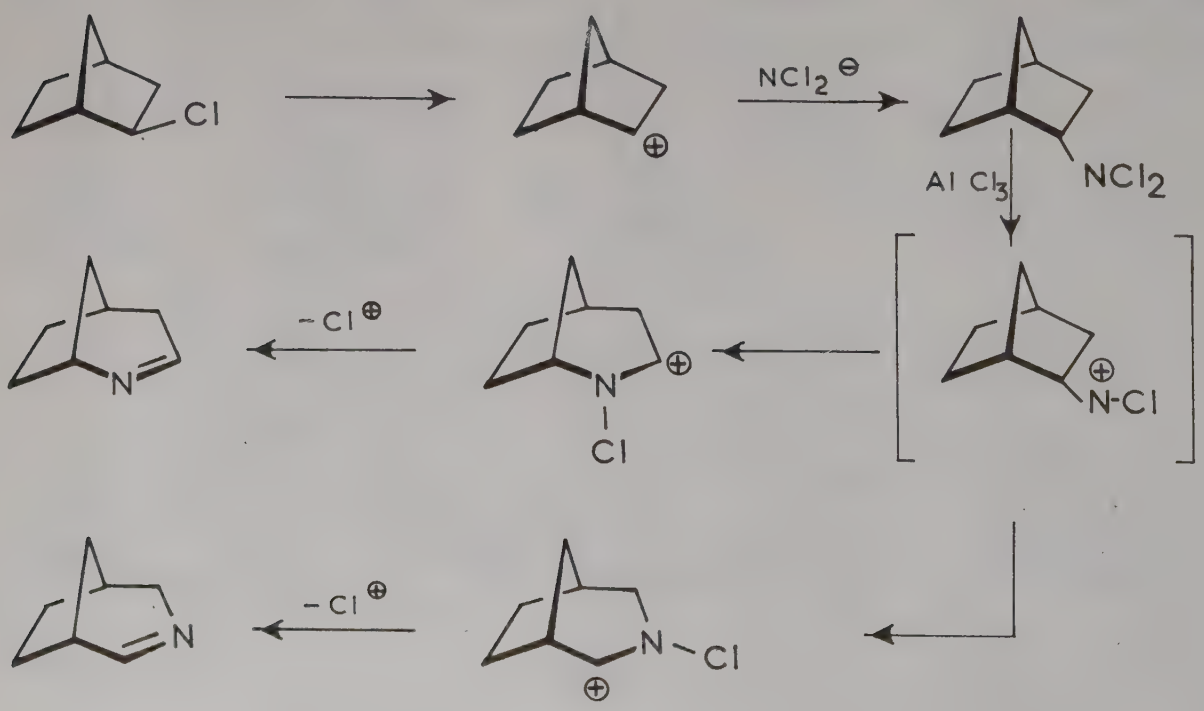
Rdt non précisé.

Il faut relever le fait que cette réaction est nettement stéréospécifique. En effet, les produits obtenus correspondent à une addition trans (par rapport à l'atome d'azote) sur la double liaison ce qui peut s'expliquer par l'intervention d'un mécanisme par ion non classique.

Par contre, lorsqu'il y a formation de produits chlorés, il s'agit de composés d'addition cis (77). SURZUR et collaborateurs (67) proposent l'intervention d'un processus radicalaire pour expliquer l'obtention de ce produit.



Toujours en ce qui concerne les ions nitrénium, signalons une synthèse de composés azabicycliques pontés qui passe par un intermédiaire du même type, obtenu par l'action d'un complexe trichloramine-chlorure d'aluminium sur un composé chloré bicyclique (78). Le mécanisme proposé par les auteurs est décrit dans le tableau ci-dessous :



11/ CONCLUSION.

Cet aperçu de la littérature montre que, s'il n'existe pas de méthode générale pour effectuer la synthèse des molécules azabicycliques pontées qui nous intéressent, de nombreuses réactions permettant leur obtention s'offrent à nous. Etant donné les caractéristiques de chacune de ces méthodes, leur choix dépendra principalement de celles des produits à obtenir (symétrique ou non symétrique, α aminocétone, β aminocétone, etc ...) et de l'accessibilité aux produits de départ.

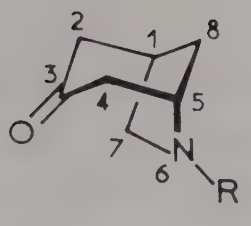
En ce qui concerne notre travail, nous nous sommes principalement intéressés à la réaction de MICHAEL intramoléculaire, ce qui nous a permis d'effectuer la synthèse de la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 que nous allons étudier maintenant, ainsi qu'aux possibilités offertes par les N-chloramines.

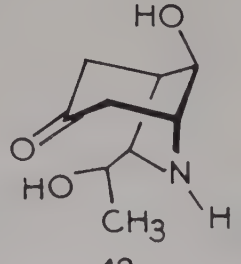
RESULTATS

C H A P I T R E II

SYNTHESE DE LA METHYL-6, AZA-6, BICYCLO (3,2,1) OCTANONE-3.

Il nous a semblé qu'une réaction de MICHAEL intramoléculaire pouvait nous permettre d'accéder à l'une des molécules azabicycliques pontées bifonctionnelles du type aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 (ci-dessous).*





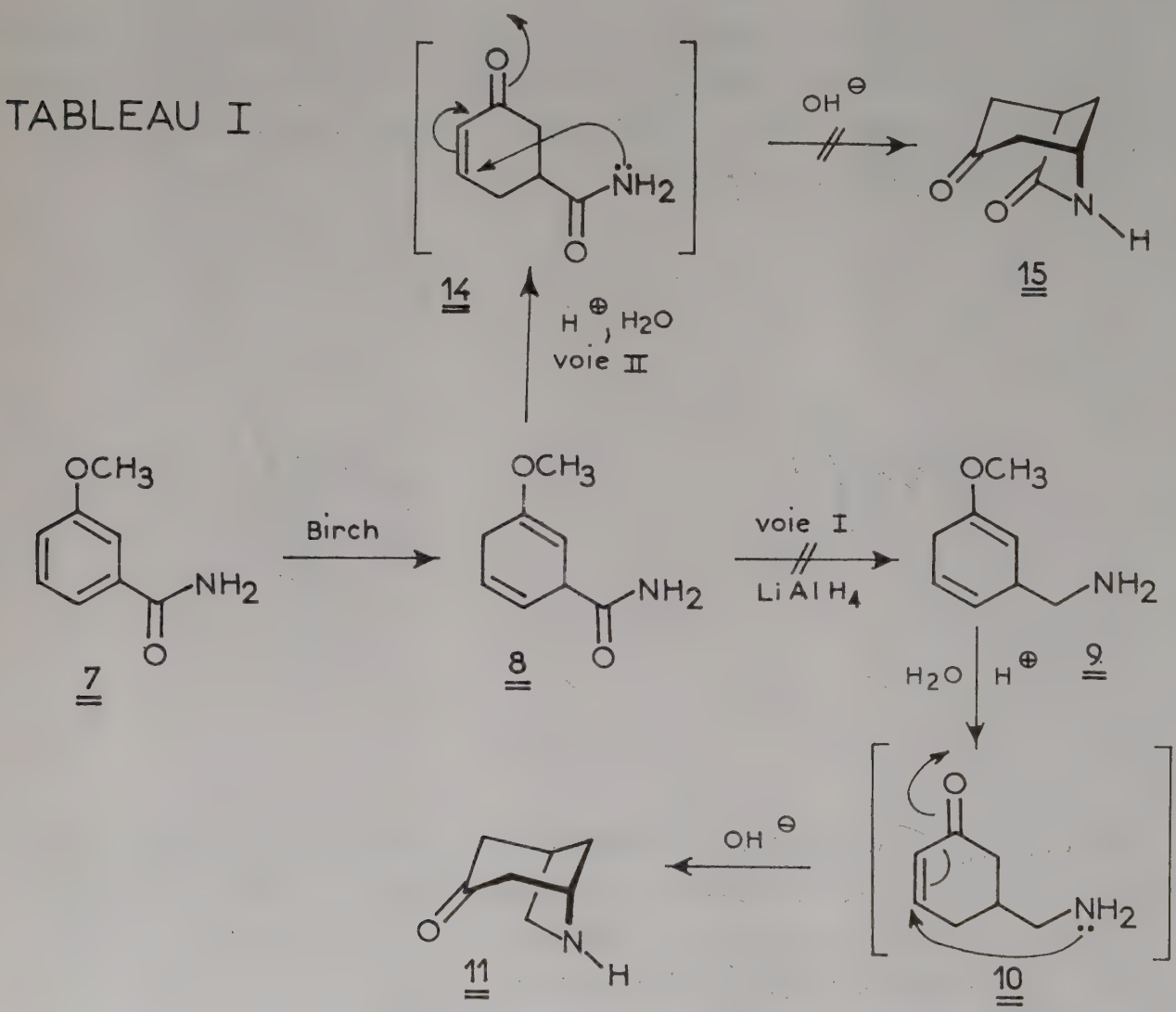
12

* *Afin de bien mettre en évidence le lien de parenté qui existe entre les différentes molécules qui possèdent ce même squelette, nous fixons arbitrairement, comme cela est fait dans la littérature, le numéro 6 pour l'emplacement de l'atome d'azote, et ceci quelle que soit la place des autres fonctions.*

Cette molécule était d'autant plus intéressante que la structure de l'actinobolamine, fragment principal de la dégradation acide de l'actinoboline, a été établie en 1967 comme étant celle du composé 12 (79). L'actinoboline est un antibiotique utilisé pour traiter certaines maladies néoplastiques (cancer).

L'obtention de dérivés de ce type, comme par exemple 11 ou 12, (tableau suivant) par réaction de MICHAEL interne, passait donc par la synthèse de cétones conjuguées possédant une fonction amide (14) ou amine (10), que nous avons tenté de préparer par les voies I et II à partir de la métaméthoxybenzamide 7.

TABLEAU I



Examinons plus en détail les différentes étapes de ce schéma réactionnel.

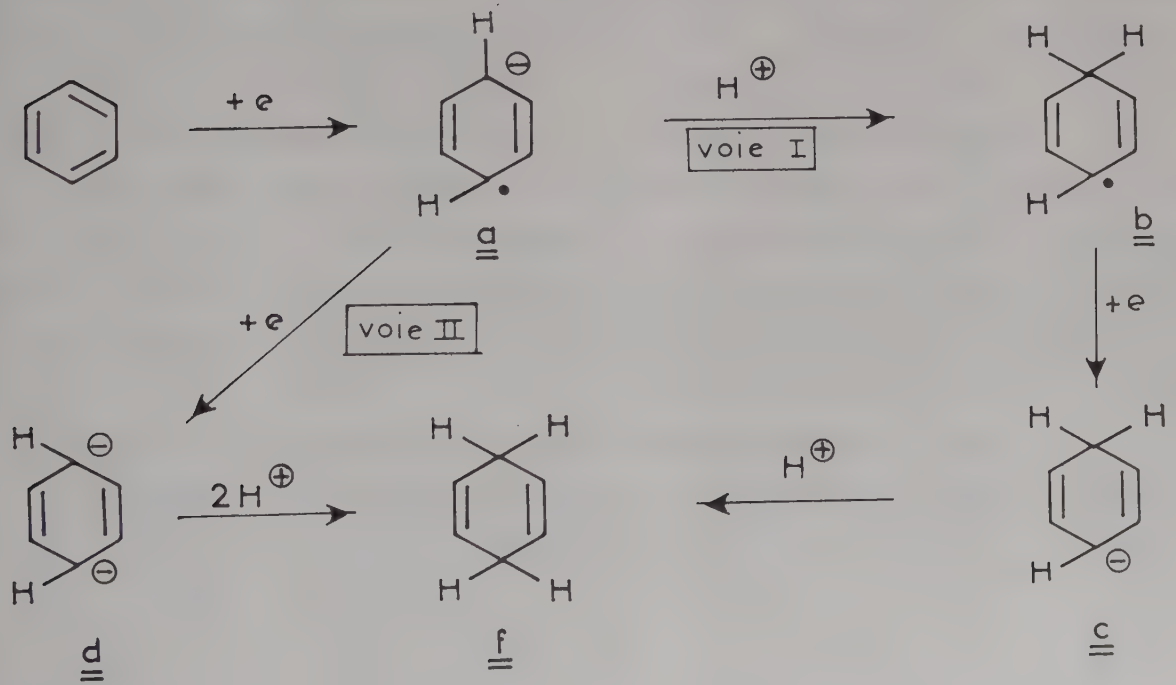
La première d'entre elles était l'obtention du diène 8 que nous comptions obtenir par réaction de BIRCH sur la métaméthoxybenzamide 7. Comme, au cours de ce travail, nous allons utiliser plusieurs fois cette réaction, il nous semble intéressant d'en étudier brièvement le mécanisme.

A/ LA REACTION DE BIRCH.

Cette réaction consiste à réduire un dérivé benzénique par un métal (Na, K, Li, Mg, ...) en solution dans de l'ammoniac liquide et en présence d'un donneur de protons (alcool).

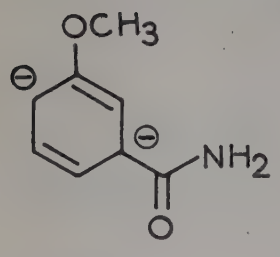
Mécanisme.

Son mécanisme a donné lieu à plusieurs études (80,83) et l'on admet maintenant la formation intermédiaire d'un ion radical a (84) (voir schéma ci-dessous) qui peut, soit réagir avec un proton provenant du milieu (alcool) pour donner b puis c (voie I), soit capter un deuxième électron (voie II) pour donner l'anion d. Dans les deux cas, on obtient le composé diénique f. La réduction ultérieure de ce composé peut aussi mener au dérivé tétrahydrogéné.

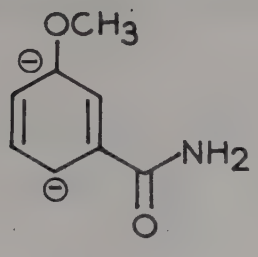


La stabilité de ces intermédiaires va dépendre de la substitution du cycle benzénique. En effet, un substituant électrodonneur va destabiliser l'anion sur le carbone qui le porte, alors qu'un groupement électroattracteur le stabilisera.

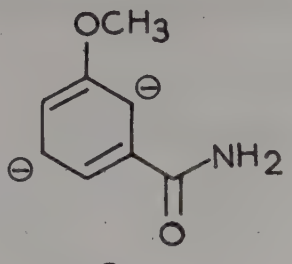
Dans le cas de la métaméthoxybenzamide qui nous intéresse, trois possibilités de dianions A, E et C sont à considérer en admettant que la répulsion des charges négatives est maximum.



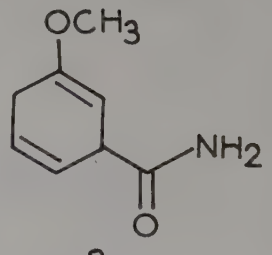
A



B



C



8

Si l'on considère les effets mésomères, les charges de l'intermédiaire A sont stabilisées, par le groupement électroattracteur constitué par la fonction amide ; le groupement méthoxy, électrodonneur, n'a pas d'influence sur la charge négative en position ortho, mais peut en avoir sur la charge négative en méta.

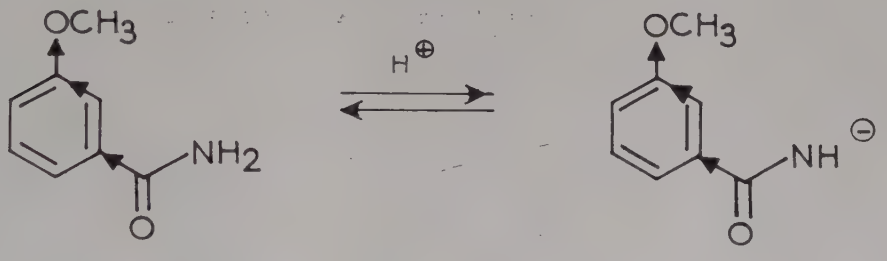
Dans les deux cas B et C, la stabilisation due à la fonction amide est supprimée, mais les charges négatives continuent à être destabilisées par la fonction éther. Il est donc très vraisemblable que le dianion le plus favorisé du point de vue énergétique sera A, ce qui est confirmé par l'obtention exclusive du produit 8 lors de cette réduction.

Outre les substituants du cycle benzénique, d'autres facteurs peuvent influencer le cours de la réaction, ce sont :

- La nature de l'alcool (puisque celui-ci, acide, réagit avec le métal et les anions).
- La quantité de métal qui, augmentée, peut théoriquement permettre d'obtenir le dérivé tétrahydrogéné par réduction ultérieure du composé dihydrogéné.

En fait, l'obtention de 8 peut paraître surprenante puisque, d'après BIRCH et collaborateurs (86,87), le groupement amide devrait être réduit, par le sodium dans l'ammoniac, plus rapidement que le noyau aromatique. Cependant KUEHNE et LAMBERT (85) ont montré qu'il était possible de protéger le groupement amide de la réduction en favorisant la formation d'un anion sur l'atome d'azote. Ceci peut se faire par l'introduction d'un substituant approprié sur le cycle benzénique.

Par exemple, un groupement méthoxy va, par effet inductif électroattracteur, rendre l'amide plus acide donc stabiliser son anion.



La fonction amide sera donc moins sensible à la réduction, et celle-ci aura principalement lieu sur le cycle aromatique.

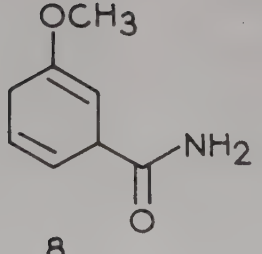
De même l'utilisation d'un alcool peu acide, comme le tertiobutanol, contribuera à stabiliser l'anion amide et limitera, par ailleurs, la consommation du métal qui réagit avec l'alcool pour donner l'alcoolate.

Nous avons vérifié expérimentalement que, traitée par le sodium dans l'ammoniac liquide, en présence d'alcool, la fonction amide de la métaméthoxybenzamide n'est pas réduite, ce qui est en accord avec les résultats de KUEHNE et LAMBERT (85). En faisant varier les conditions expérimentales nous avons obtenu, soit le dérivé tétrahydrogéné 13 (30 %) (en présence d'éthanol) soit le dérivé dihydrogéné 8 (en présence de tertiobutanol) (90 %).

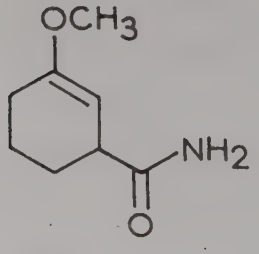
Les caractéristiques spectroscopiques de 8 sont les suivantes :

$IR_{(CHCl_3)}$: 3520 et 3410 ν(N-H) et 1690 ν(C=O) cm^{-1}
Pas de bande à 1600 cm^{-1}, ce qui indique que les doubles liaisons ne sont pas conjuguées (entre elles ou avec la fonction amide).

$RMN_{(DMSO\ d_6)}$: δ ppm = 2,6 (m, 2H) ; 3,5 (s, 4H)
4,7 (d, 1H) ; 5,7 (m, 2H) et 6,9 (m, 2H)
La présence de trois protons vinyliques confirme la structure 8 que nous proposons.



8



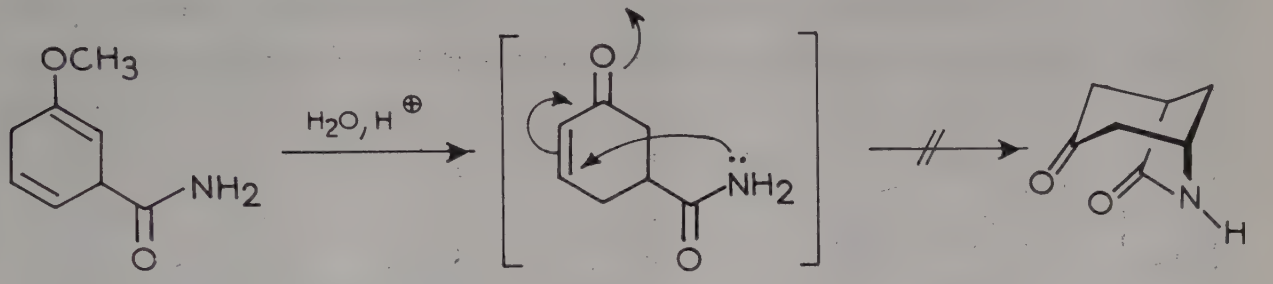
13

Nous allons maintenant étudier brièvement une autre étape du schéma réactionnel (page 36) que nous avions imaginé.

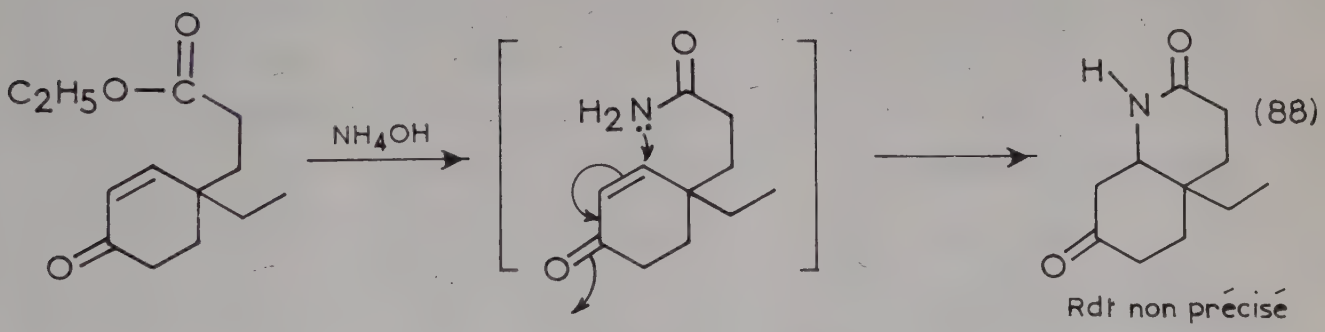
B/ OBTENTION DES CETONES CONJUGUEES.

Nous comptions obtenir les cétones conjugées 10 ou 14 par hydrolyse acide des composés 8 et 9.

Ce type d'hydrolyse, classique, a été utilisé entre autres par PAGE et PINDER (3) lors de leur synthèse de la dioscorone (page 17). Le composé 14, ainsi obtenu, pouvait nous conduire à 15 par réaction de MICHAEL interne comparable à celle décrite par STORK et DOLFINI (88) lors de leur synthèse de la dl aspidospermine



8 14 15



Nous avons donc soumis l'amide 8 à différentes conditions d'hydrolyse, en faisant varier les acides, les concentrations et les solvants. Malheureusement, aucun de ces essais n'a permis l'obtention de produits isolables et l'on n'observe qu'une polymérisation totale du produit de départ.

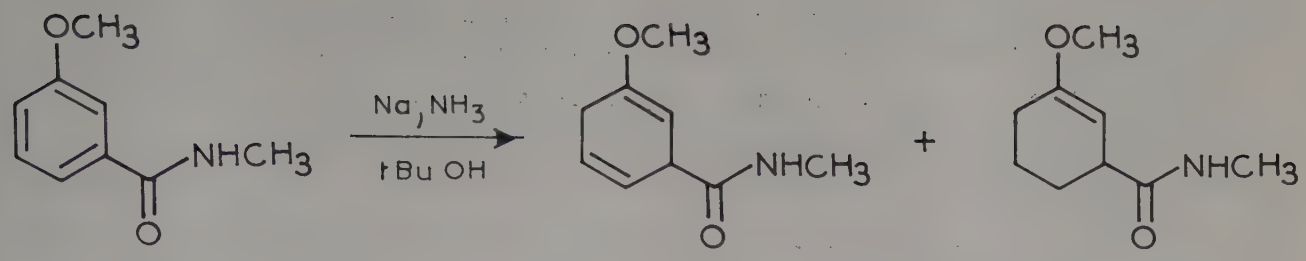
Acides	Solvants	Conc.	Acides	Solvants	Conc.
H_2SO_4	H_2O MeOH H_2O/C_6H_6	1N 0,1N traces	CH_3COOH	H_2O MeOH H_2O/C_6H_6	1N 0,1N traces
HCl	H_2O MeOH H_2O/C_6H_6	1N 0,1N traces	$HClO_4$	H_2O MeOH H_2O/C_6H_6	1N 0,1N traces
Ac.p.t. sulfonique	H_2O MeOH H_2O/C_6H_6	0,1N traces			

La voie II que nous avions envisagée (page 36) consistait à réduire préalablement le groupement amide de 8 pour obtenir l'amine 9. En fait, nous n'avons pas réussi à obtenir 9 pure, car les conditions de réduction ($LiAlH_4$) provoquent l'aromatisation partielle du produit. Il semble que celle-ci soit catalysée par les bases (85). De plus, l'hydrolyse acide du mélange obtenu ne nous a pas conduits au dérivé 11.

Nous avons pensé que la cause de nos échecs était la présence d'un groupement amide ou amine primaire (formation de bases de SCHIFF, de polyamides) et nous avons alors envisagé la préparation de composés N-méthylés.

C/ PREPARATION DE COMPOSES N-METHYLES.

Pour cela, nous avons étudié la réduction de la N-méthyl, métaméthoxybenzamide 16, par réaction de BIRCH, dans les mêmes conditions que précédemment (Na, tBuOH).



16 17 18

Les résultats caractéristiques de cette étude sont réunis dans le tableau ci-dessous, les pourcentages approximatifs ayant été calculés d'après les spectres RMN des mélanges bruts obtenus.

Equivalents de sodium	Produit de départ 16	17	18
2,2	100%	0%	0%
3,3	40%	20%	40%
3,9	15%	30%	60%
4,8	0%	0%	100%

Ce tableau indique que les conditions employées ne permettent pas l'obtention du composé dihydrogéné 17. En effet, l'essai avec 3,3 équivalents de sodium montre qu'il y a formation du produit tétrahydrogéné 18 avant que le produit de départ ne soit totalement

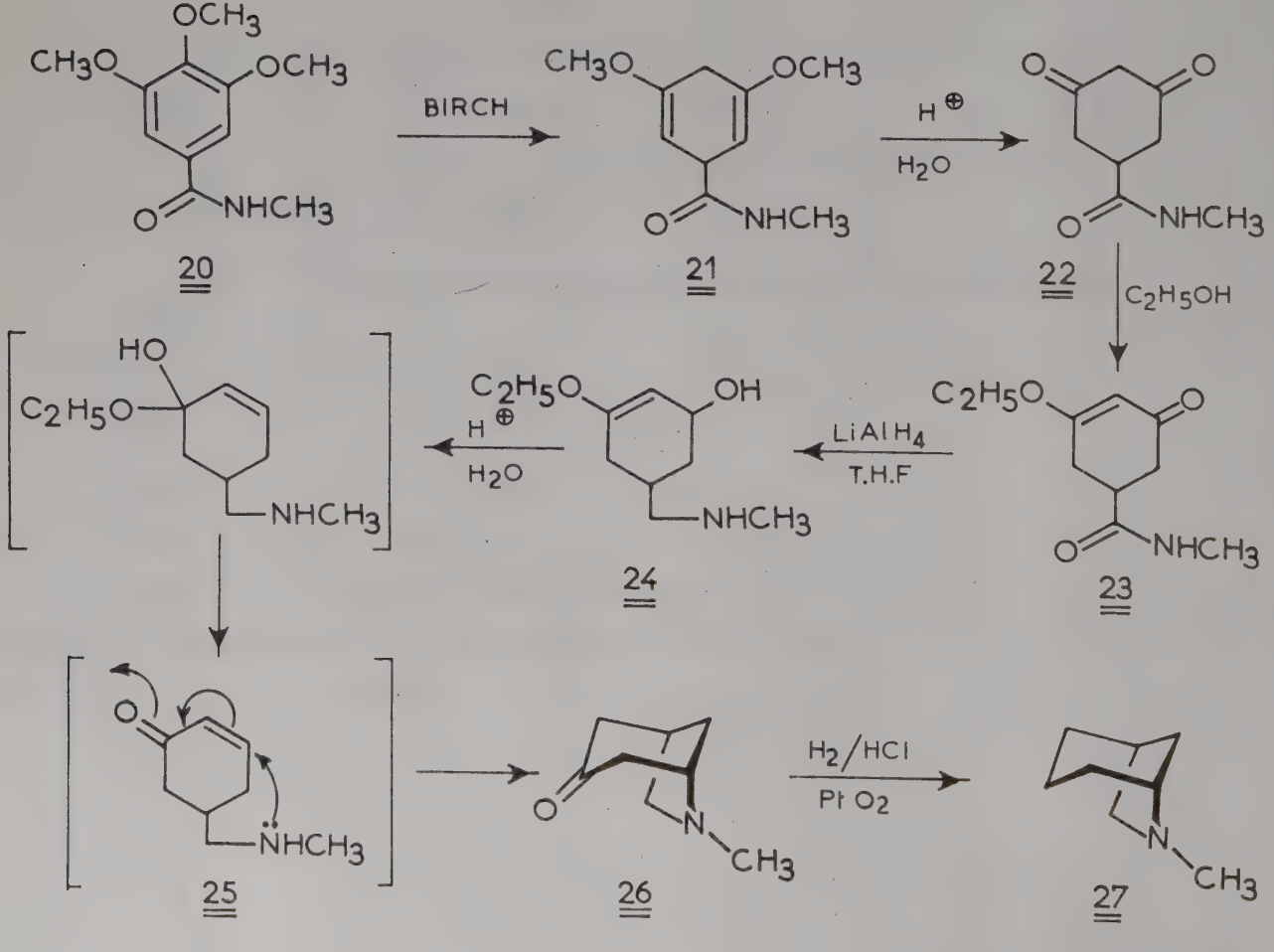
consommé. La vitesse de réduction de 17 en 18 est donc vraisemblablement plus grande que celle de 16 en 17. L'utilisation de 4,8 équivalents de sodium permet cependant d'obtenir, avec un bon rendement (90 %), le composé 18 que nous utiliserons dans la suite de notre travail.

Les différents essais que nous avons effectués en changeant les conditions de réaction (EtOH) , et le métal (Li), ne nous ont pas donné des résultats plus satisfaisants. Nous avons alors entrepris l'étude d'une autre voie de synthèse, schématisée au tableau II, pour accéder à la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26.

D/ OBTENTION DE LA METHYL-6, AZA-6, BICYCLO (3,2,1) OCTANONE-3 26.

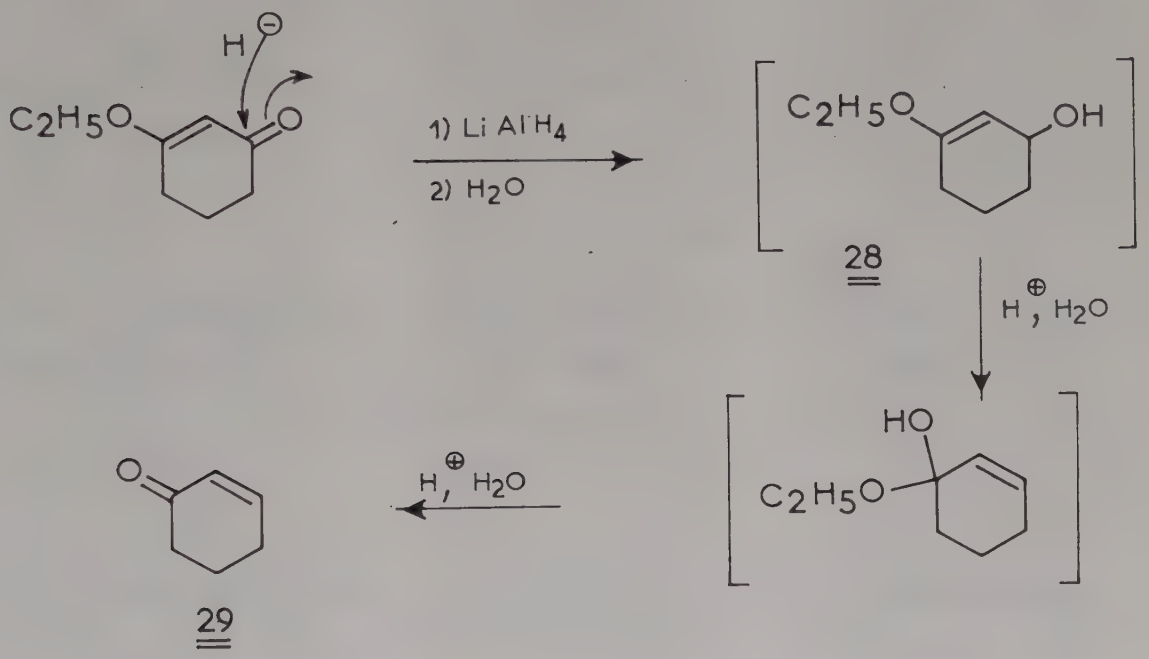
La réduction de la 3,4,5-triméthoxy, N-méthylbenzamide 20 (tableau II), toujours par réaction de BIRCH, a été décrite par KUEHNE et LAMBERT (85). Cette réaction permet d'obtenir le composé dihydrogéné 21 avec un rendement de 90 %. L'hydrolyse acide des

TABLEAU II



deux fonctions éther d'énol, décrite aussi par ces auteurs, donne la β dicétone 22 laquelle, traitée par l'éthanol, mène au monoéther d'énol 23.

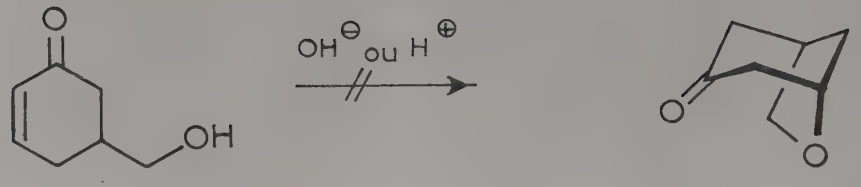
Le passage des monoéthers d'énol des β dicétones à la cétone conjuguée correspondante a été étudié, entre autres, par HOUSE et GANNON (89). La réduction par $LiAlH_4$ de ces composés donne de façon intermédiaire l'alcool 28 qui, en milieu acide, subit une transposition allylique suivie d'hydrolyse ce qui mène à la cétone conjuguée 29.



Cette méthode, appliquée à 23, devait donc nous conduire à l'aminocétone 25. En fait, nous n'isolons pas ce produit puisque le traitement basique (NaOH) du milieu réactionnel, nécessaire pour libérer l'amine de son sel, provoque la cyclisation de 25 en méthyl-6 aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26.

Il est intéressant de noter que l'homologue oxygéné 30 de l'amine 25 ne se cyclise pas en oxo-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 (90), vraisemblablement à cause du caractère trop faiblement

nucléophile de l'atome d'oxygène.

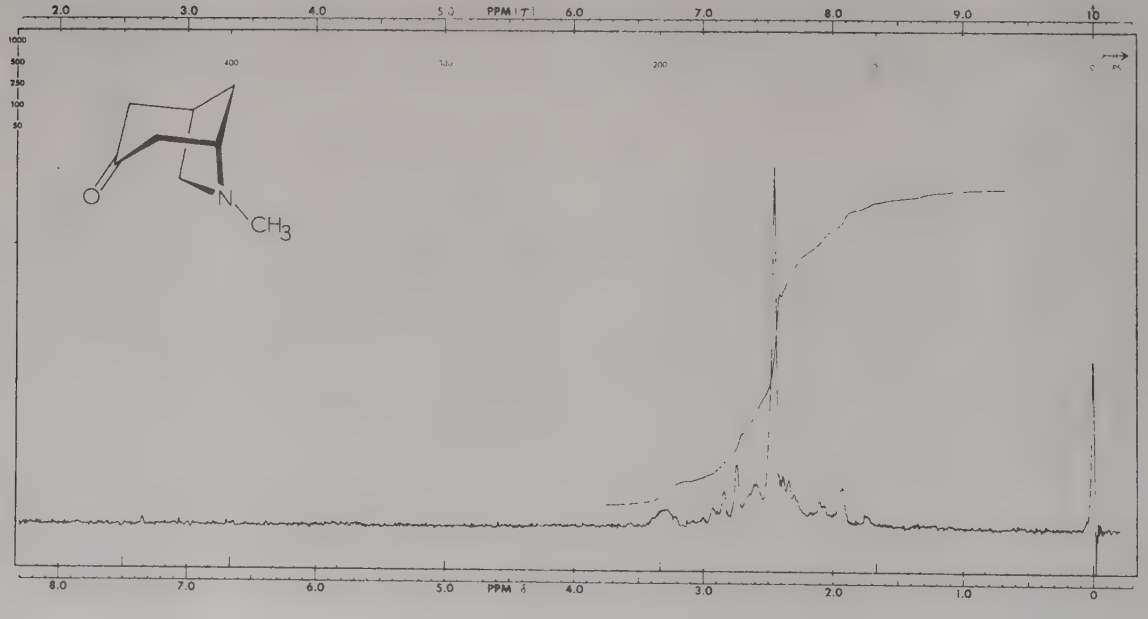


La structure que nous attribuons au composé 26, obtenu avec un rendement d'environ 30 %, découle de ses caractéristiques spectroscopiques :

$IR_{(CHCl_3)}$: 1708 cm^{-1} $\nu(C=O)$

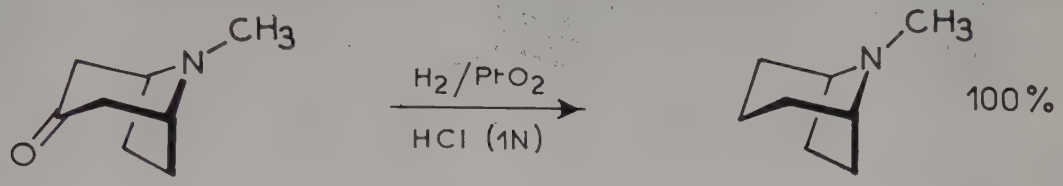
Masse M^+ : 139 $C_8H_{13}NO$ (détermination de masse exacte)

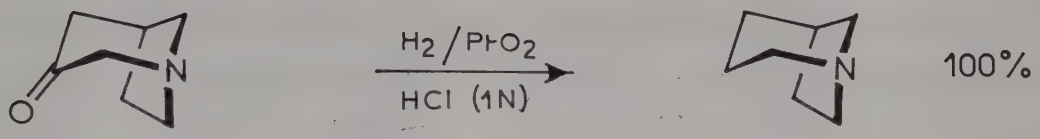
$RMN_{(CDCl_3)}$: ce spectre montre en particulier la présence d'un groupement méthyle sur azote (δ = 2,47 ppm)

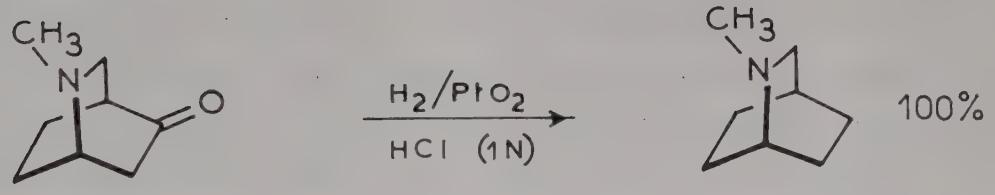


De plus, la structure (3,2,1)* du squelette est confirmée par l'hydrogénolyse pratiquement quantitative de 26 en amine 27, que nous avons préparée, par ailleurs, à partir de l'acide métaaminobenzoïque (91).

Cette réaction d'hydrogénolyse, mise au point par REIFF et AARON (92), permet de réduire la fonction carbonyle de ce type de molécules en groupement méthylène, comme dans les exemples ci-dessous.



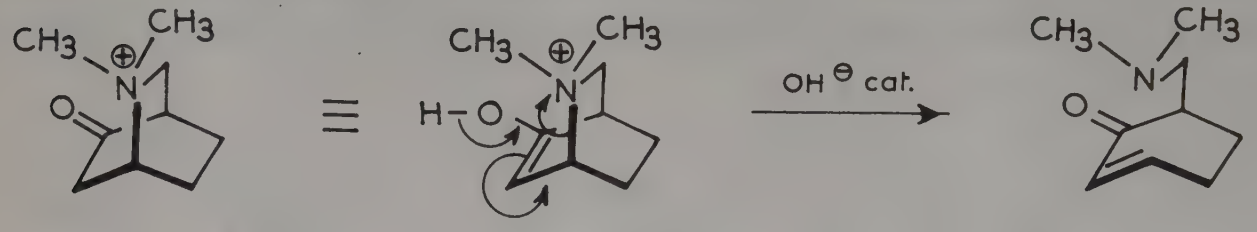




D'après ces auteurs le mécanisme de la réaction n'est pas connu, mais ne passe vraisemblablement pas par l'alcool correspondant puisque, traité dans les mêmes conditions, celui-ci ne donne pas accès au dérivé réduit.

** Dans la suite de notre exposé, nous utiliserons cette contraction afin d'alléger le texte et de faciliter sa lecture. Par exemple, nous entendons par "structure (3,2,1)" un squelette bicyclique ponté de structure (3,2,1).*

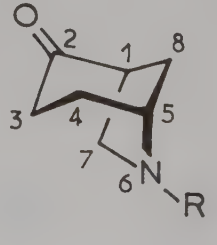
Relevons le fait que la cétone 26 polymérise facilement par chauffage, ce qui entraine une perte assez importante (30 à 40 %) lors de sa distillation. Ceci pourrait provenir d'une réaction de rétro-MICHAEL de 26 pour redonner l'aminocétone 25, qui peut alors réagir de façon intermoléculaire. Ce genre de réaction a été décrit par MORRIS et PINDER (93) pour le sel quaternaire de la méthyl-2, isoquinuclidone-5.



E/ CONCLUSION.

Au début de ce travail, les résultats négatifs observés nous ont conduits à imputer la cause de nos échecs à l'emploi de molécules possédant un atome d'azote primaire (formation de bases de SCHIFF, de polyamides ...). Effectivement, l'utilisation d'un dérivé aminé secondaire nous a permis de mener à bien la synthèse de la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26 par réaction de MICHAEL intramoléculaire. Il nous semble que ce composé est intéressant, puisqu'aucun dérivé de cette "famille" (possédant le groupement carbonyle en position 3) n'avait été synthétisé, mis à part l'homologue N-benzylé obtenu, peu avant la fin de notre propre travail, par GENSLER et collaborateurs (94) selon une méthode similaire.

A noter aussi que cette molécule complète, en partie, la série des aza-6, bicyclo (3,2,1) octanones, puisque seuls les dérivés possédant la fonction cétone en position 2 restent inconnus.

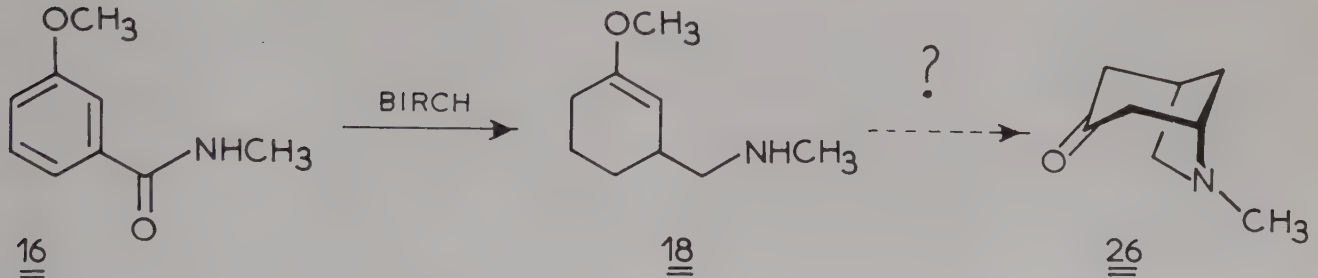


Nous allons étudier maintenant certaines possibilités offertes par l'utilisation de N-chloramines pour la synthèse d'autres molécules azabicycliques pontées de ce type.

C H A P I T R E III

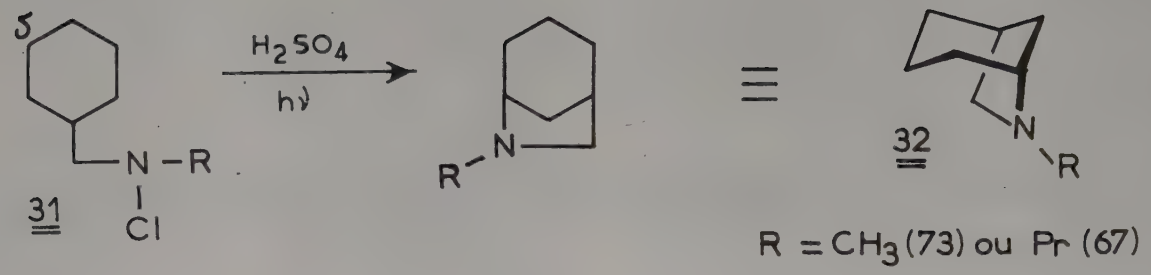
CYCLISATION DU N-CHLORO, N-METHYL, METHYLAMINO-3, METHOXY-1, CYCLOHEXENE.

Lors de l'étude que nous avons décrite précédemment (page 40) pour mettre au point la réduction de la N-méthyl, métaméthoxybenzamide 16 par réaction de BIRCH, nous avons trouvé des conditions expérimentales permettant d'obtenir le dérivé tétrahydrogéné 18 avec un rendement de 90 %. C'est pourquoi, parallèlement à l'étude de la voie de synthèse précédente, nous avions envisagé de préparer la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26 en utilisant la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG comme réaction d'annelation.



16 18 26

En effet, GASSMAN et FOX (73), ainsi que SURZUR et collaborateurs (67), décrivent cette cyclisation sur l'amine cyclohexanique 31.

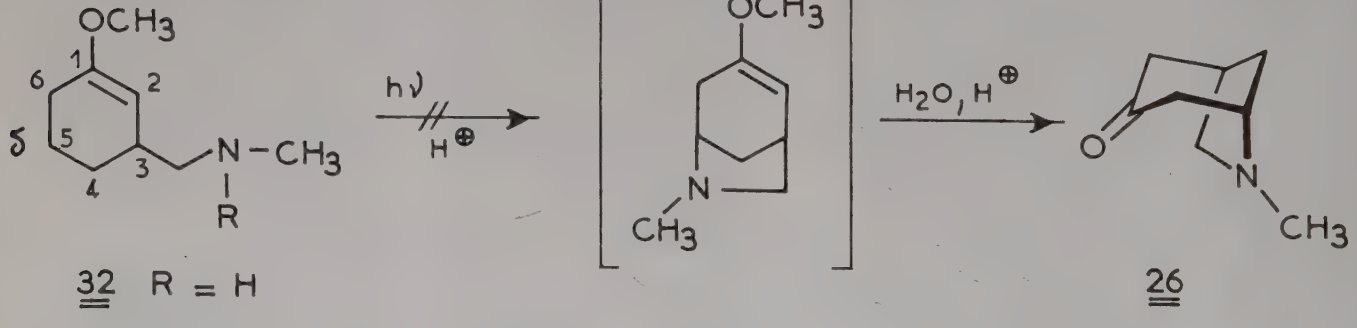


31 32

R = CH_3 (73) ou Pr (67)

et observent que la cyclisation a exclusivement lieu en position δ pour donner le produit 32 de structure (3,2,1), ce qui est en parfait accord avec les résultats décrits dans la littérature (page 27).

Nous espérions donc que cette même réaction appliquée à la chloramine 33 donnerait, par cyclisation en position δ et hydrolyse de l'éther d'énol, la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26 .



32 R = H

33 R = Cl

26

A/ PREPARATION DE LA CHLORAMINE 33.

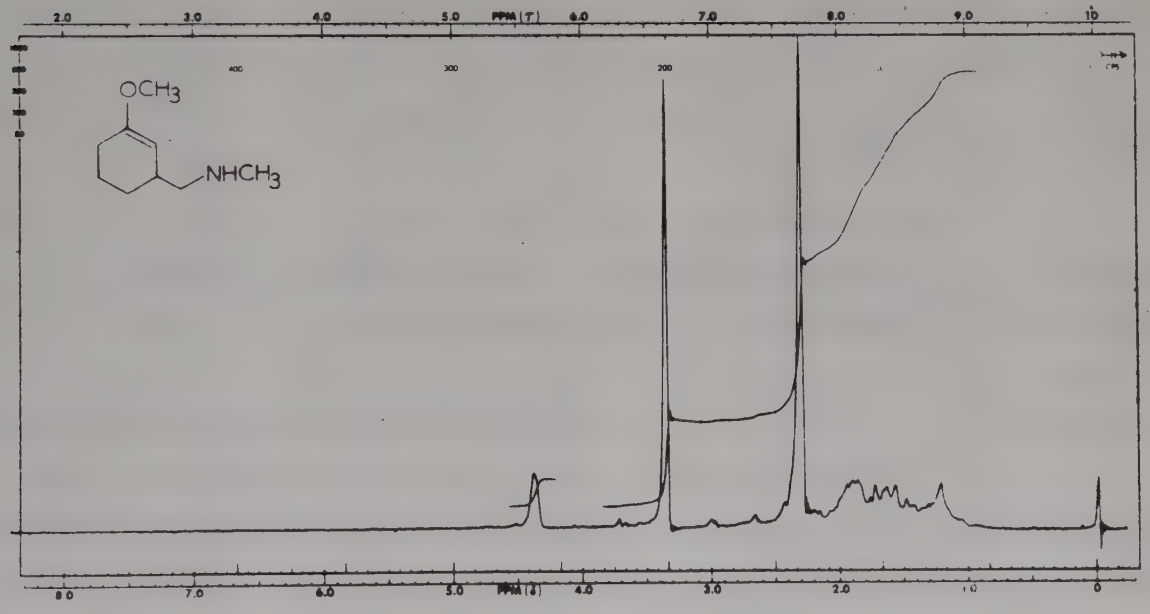
Nous obtenons l'amine 32 par réduction de l'amide 18 par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le THF. Notons que cette amine polymérise facilement et doit être distillée (45°/0,05 mm) par petites portions de 5 grammes environ, pour limiter les pertes à environ 20 %.

Les caractéristiques spectroscopiques de 32 sont les suivantes et sont en accord avec la structure proposée :

$IR_{(CCl_4)}$: 3400 ν(N-H), 1660 ν(C=C) et 1210 cm^{-1} ν(O-CH_3)

Masse : M^+ = 155

$RMN_{(CCl_4)}$: nous voyons sur le spectre RMN le signal correspondant au proton vinylique (δ=4,4 ppm) et les signaux correspondant aux groupements méthyle (N-CH_3 δ= 2,30 et O-CH_3 δ = 3,38 ppm).



L'analyse de 32 par chromatographie en phase vapeur (CPV) n'indique la présence que d'un seul composé (colonne polyéthylèneglycol 4000 15 % OH^-). En particulier, il semble donc que la double liaison soit située exclusivement en position 1-2 et pas du tout en 1-6, ce qui est très important et sera confirmé expérimentalement par la suite.

La chloramine est obtenue de façon presque quantitative par traitement de l'amine 32 avec une solution d'hypochlorite de

sodium 1M ou par réaction avec le N-chlorosuccinimide dans l'éther. Le produit brut de la chloration, pratiquement pur d'après ses spectres IR et RMN (disparition des signaux correspondant à N-H), est utilisé tel quel pour la cyclisation dans les conditions de la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG.

B/CYCLISATION DE LA CHLORAMINE 33.

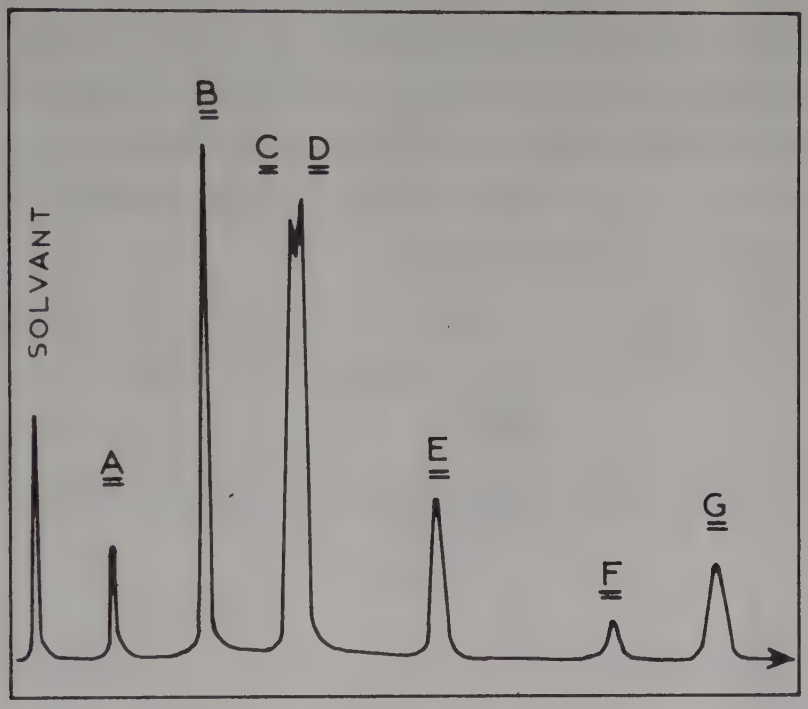
Nous avons placé cette chloramine dans les conditions généralement utilisées pour effectuer cette cyclisation. Pour cela, la chloramine est mise en solution dans l'acide trifluoracétique purgé à l'azote R. Notons que cette dissolution est extrêmement exothermique, comme cela a déjà été signalé par NEALE (50) lors de ses études concernant l'addition intermoléculaire des chloramines sur les doubles liaisons substituées par un groupement méthoxy. D'après cet auteur, la réaction est tellement vive qu'il n'arrive à isoler aucun produit.

Nous effectuons cette dissolution en rajoutant, goutte à goutte, la chloramine 33 dans l'acide trifluoracétique pur, et en maintenant la température du mélange à environ 5°C. Mais il n'est pas possible de contrôler la température au point de contact des deux produits, où elle est vraisemblablement bien plus élevée.

La solution obtenue est irradiée pendant une heure par la lumière ultraviolette d'une lampe de 80W. En fait, nous nous sommes aperçus dans la suite de notre travail que la chloramine disparaît (dosage iodométrique, voir page 91) dès sa dissolution dans l'acide et que, donc, l'irradiation sous azote était inutile. Les produits obtenus sont effectivement identiques dans les deux cas.

Après distillation de l'acide sous vide, le résidu est traité en milieu basique puis distillé. Ceci nous permet d'obtenir un mélange de sept produits (Rdt. global 20 % à partir de l'amine 32 que nous séparons par chromatographie en phase vapeur préparative (colonne polyéthylèneglycol 4000 15% OH^- 150°).

En désignant ces produits, pris dans leur ordre d'élution, par les lettres A à G, nous allons exposer les arguments qui nous permettent d'attribuer une structure à ces différentes molécules.



C/STRUCTURE DE CES DIFFERENTS PRODUITS.

Dans le but de faciliter la compréhension de nos explications et de conserver une certaine logique, nous n'allons pas étudier les structures de ces produits pris dans leur ordre d'élution, mais commencer par déterminer la structure du composant majoritaire C.

a) Structure de C.

Cette substance, qui représente environ 25 % du mélange réactionnel, est séparé de D par CPV (colonne huile de silicones, 15 %, 150°). Elle possède une forte odeur aminée et son spectre IR montre à 1710 cm^{-1} une absorption intense attribuable à un groupement carbonyle. Son spectre RMN indique, en particulier, la présence à δ = 2,32 ppm, d'un signal (3H) correspondant à un groupement méthyle sur azote. La détermination de masse exacte (M^+ = 139) est en accord avec la formule $C_8H_{13}NO$. Cependant, le temps de rétention en CPV de C, ainsi que ses spectres IR et RMN, sont différents de ceux de la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26 dont

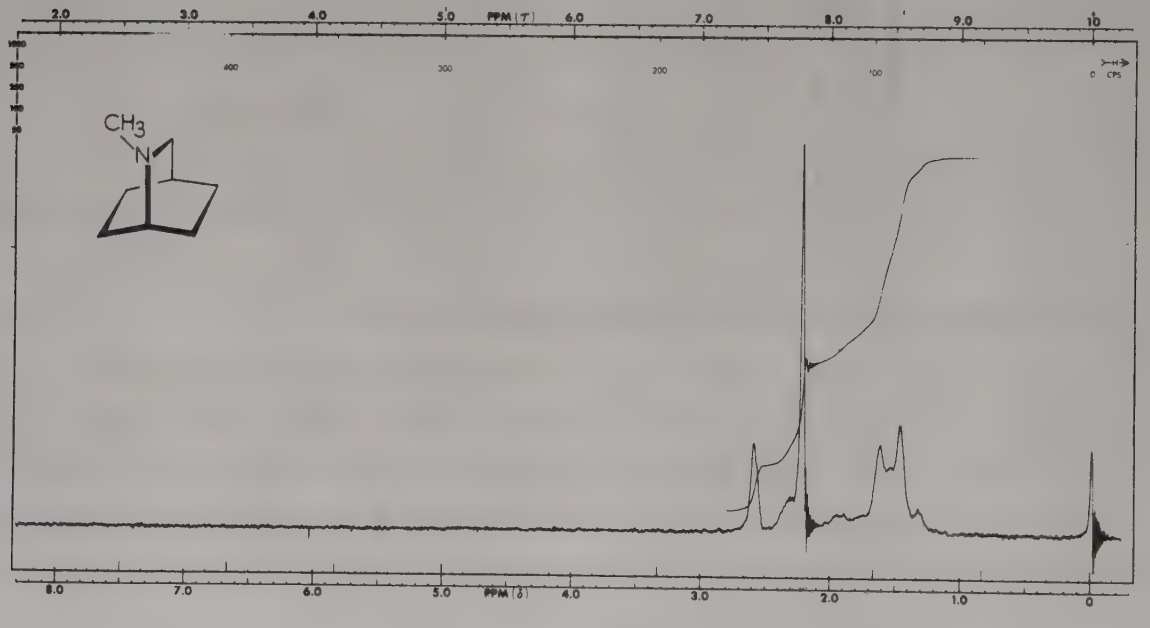
nous avons décrit la synthèse au chapitre précédent : il s'agit donc d'un isomère de ce composé.

Afin de déterminer sa structure, nous avons soumis C aux conditions d'hydrogénolyse (H_2/PtO_2, HCl 1N) déjà utilisées (page 47) (92). Nous obtenons ainsi un produit pratiquement pur (CPV), dont le spectre IR montre la disparition du groupement carbonyle ainsi que l'absence de fonction alcool :

$IR_{(CCl_4)}$: voir partie expérimentale

Masse : $M^+ = 125$

$RMN_{(CCl_4)}$: ce spectre montre en particulier la présence d'un groupement méthyle sur azote (δ = 2,20 ppm) .

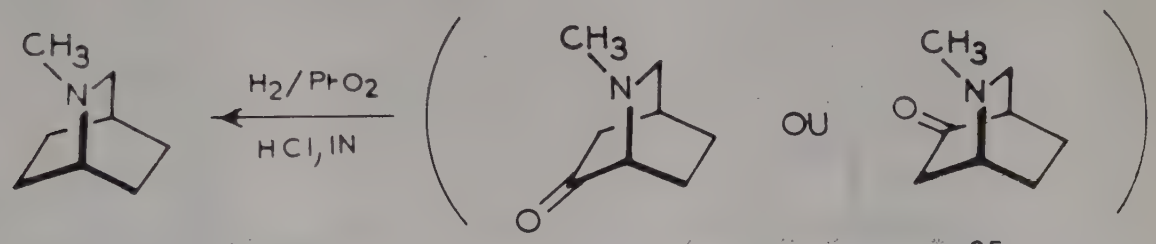


Nous assignons à cette molécule la structure de la N-méthyl, isoquinuclidine 34, ce qui est confirmé par l'identité de son spectre RMN avec celui de ce même composé préparé par LEHN et WAGNER (145)* et par le point de fusion de son picrate (trouvé 282-284°, littérature (93) 283-284°).

* *Nous remercions très vivement ces auteurs qui nous ont aimablement communiqué leur spectre pour comparaison.*

Nous en déduisons donc la structure (2,2,2) pour le composé C, et il nous reste à déterminer la position du groupement carbonyle.

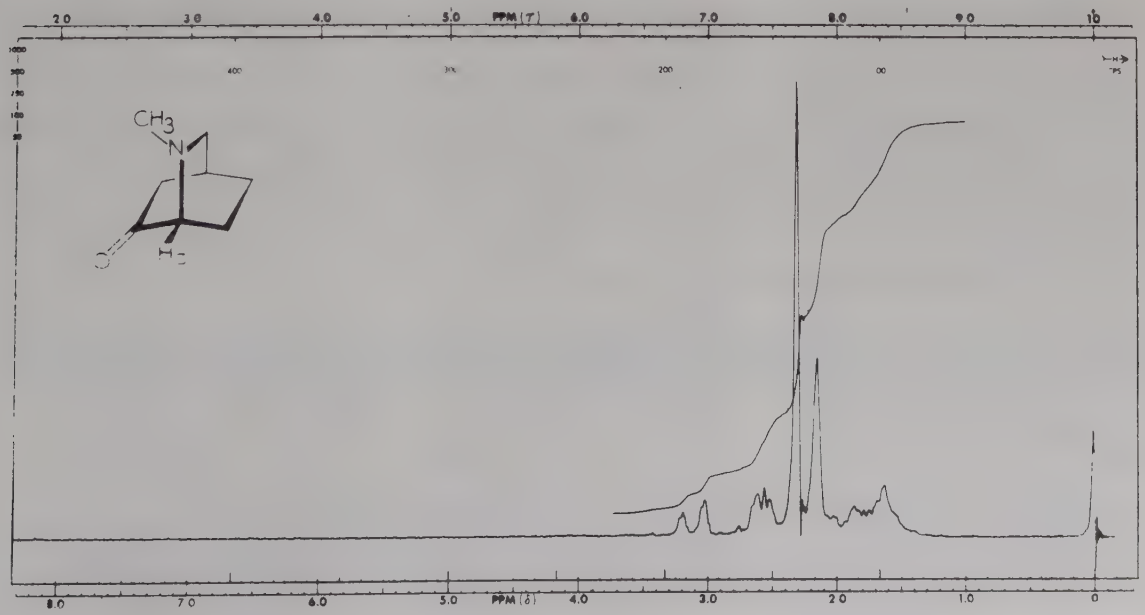
Les points de fusion des picrates des deux N-méthyl azabicyclooctanones 35 et 36 ont été décrits par CAVA (23) comme étant respectivement 180°-182° et 227°-232°, ce qui est confirmé par PINDER et collaborateurs (3,93) qui ont effectué une autre synthèse de l'aminocétone 35.



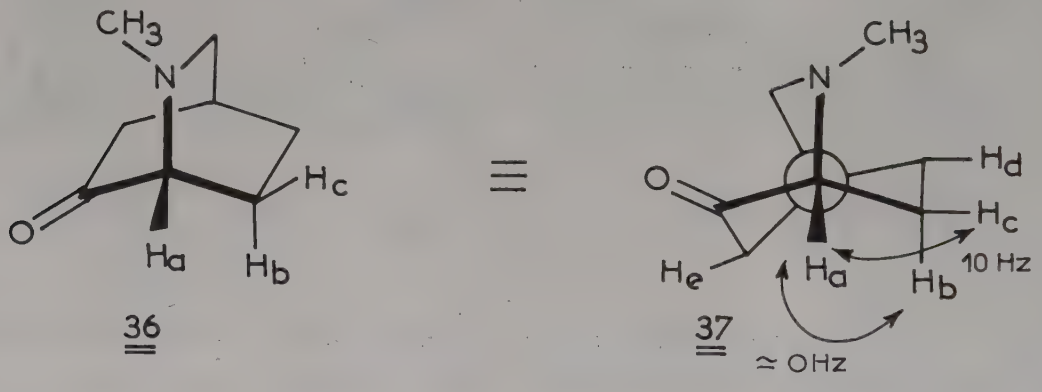
27 36 35

Le point de fusion du picrate de C étant 230°-232° il est raisonnable d'admettre que nous sommes en présence du composé 36.

Cette hypothèse semble en parfait accord avec le spectre RMN de C. (Solvant CCl_4) .



En particulier, la multiplicité du signal centré à 3,1 ppm s'explique parfaitement pour le proton H_a dans 36. En effet si l'on considère une conformation moyenne "twist" telle 37, attribuée entre autres par SCHNEIDER et DILLMAN (95) à ce genre de molécules, les modèles moléculaires montrent que l'angle dièdre $\widehat{H_aH_b}$ est pratiquement égal à 90°, ce qui, d'après la courbe KARPLUS-TEISSEIRE (96), correspond à un couplage faible ou nul. Par contre, l'angle dièdre $\widehat{H_aH_c}$ étant petit, le couplage entre les deux protons sera fort (valeur mesurée 10 Hz). La multiplicité de ce signal (triplet élargi) peut s'expliquer par l'existence de couplages à longue distance (avec H_d ou H_e).



D'autre part, il semble assez difficile d'attribuer ce même signal (δ = 3,1 ppm) à un proton de 35. Ces différents résultats nous conduisent à attribuer à C la structure de la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36 ou N-méthylisoquinuclidone-6.

Il nous faut souligner que, bien que le rendement de cette réaction soit faible (5 % après CPV), cette voie de synthèse constitue une meilleure méthode d'obtention de 36 que celle décrite par CAVA et collaborateurs (23) (voir page 14).

b) Structure de D et E.

Ces composés sont présents dans le mélange réactionnel distillé dans des proportions respectives d'environ 24 et 12 %. Leurs différentes données spectroscopiques (IR, RMN) semblent

indiquer qu'il s'agit d'isomères, ce qui est confirmé par leur spectre de masse. La détermination de masse à haute résolution donne comme formule $C_9H_{16}NOCl$ pour les deux composés. La présence d'un atome de chlore dans la molécule est confirmée par l'intensité du pic p+2 qui est de 33 % par rapport à celle du pic moléculaire $M^+ = 189$.

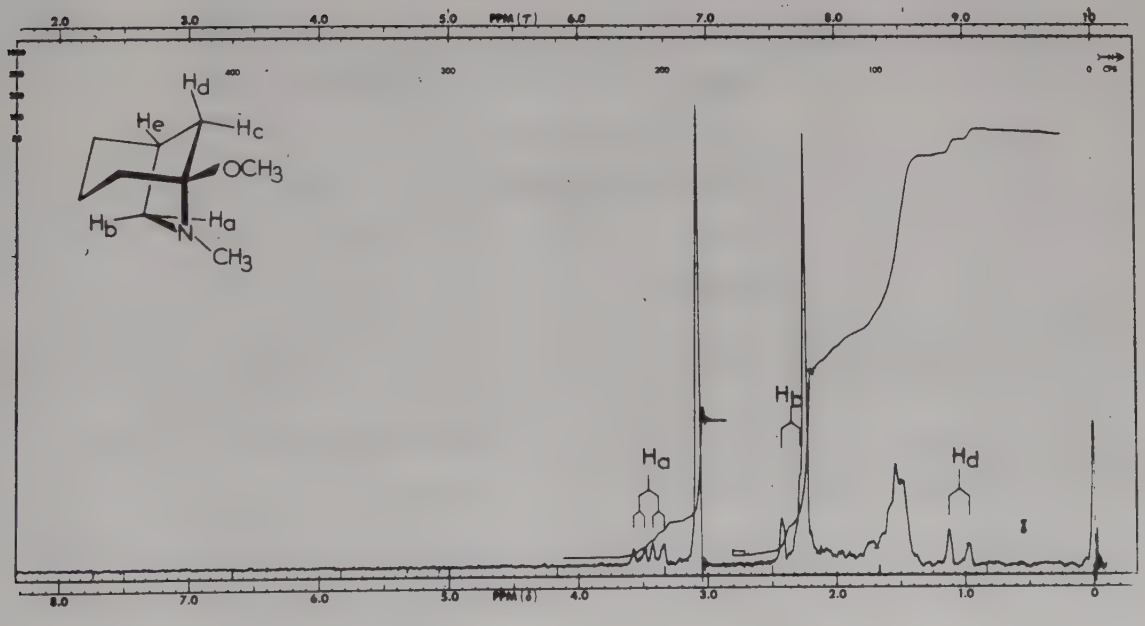
Afin de définir la structure du squelette de ces composés chlorés, nous avons effectué leur réduction par le sodium dans le tertiobutanol (97). Il est intéressant de noter que E est réduit complètement alors que D ne l'est qu'à 40 %.

Ces réductions permettent d'obtenir, à partir de chacun des deux composés, un produit non chloré identique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 2780 $\nu(N\text{-}CH_3)$ et 1090 cm^{-1} $\nu(O\text{-}CH_3)$ (voir page 154).

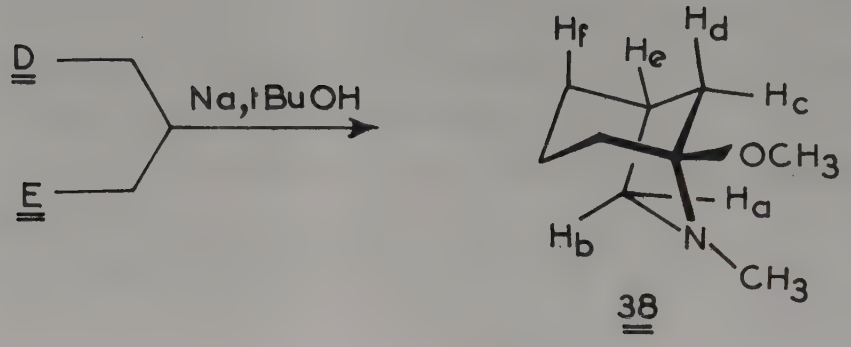
Masse : $M^+ = 155$

$RMN_{(CCl_4)}$: ce spectre montre en particulier la présence de deux groupes méthyle, ($N\text{-}CH_3$ δ= 2,25 ppm et $O\text{-}CH_3$ δ= 3,08 ppm) et d'un quadruplet centré à 3,48 ppm .



Ces différentes données nous ont conduits à supposer que la structure de cette molécule était celle du méthyl-6, aza-6

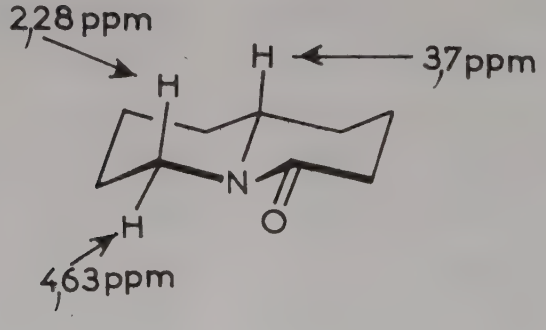
méthoxy-5, bicyclo (3,2,1) octane 38 ce qui sera confirmé par la suite.



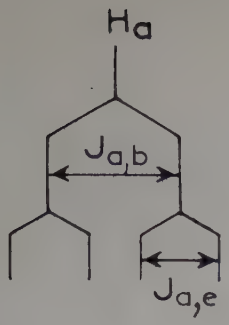
38

Analyse du spectre RMN de 38.

L'analyse du spectre RMN peut se faire de façon satisfaisante en supposant cette structure. En effet, nous pouvons admettre que les protons H_a et H_c sont déblindés par l'anisotropie magnétique des atomes d'azote et d'oxygène, comme cela est par exemple le cas dans la molécule ci-dessous (98).



Dans cette hypothèse, le spectre RMN de 38 peut s'interpréter de la façon suivante :



- Le proton H_a, couplé avec le proton géminé H_b ($J_{a,b}$ = 9 Hz) ainsi qu'avec H_e ($J_{a,e}$ = 5 Hz) donne comme signal le quadruplet centré à δ = 3,48 ppm, élargi par un couplage à longue distance avec H_f.

- Le proton H_b, situé hors de la zone de déblindage, donne un signal possédant un déplacement chimique sensiblement identique à celui du groupement méthyle porté par l'atome d'azote, et est couplé avec le proton géminé H_a et le proton vicinal H_e. Or, l'examen des modèles moléculaires montre que la valeur de l'angle dièdre $\widehat{H_bH_e}$ est pratiquement égale à 90°, ce qui implique (96) une constante de couplage sensiblement nulle.
Seul le couplage de H_b avec H_a sera donc visible, ce qui nous conduit à attribuer à H_b le doublet centré à δ = 2,36 ppm.

- Le proton H_d, situé lui aussi hors de la zone de déblin dage des atomes d'azote et d'oxygène, est couplé avec le proton géminé H_c ($J_{c,d}$ = 9 Hz) et avec le proton vicinal H_e. Cependant l'angle dièdre $\widehat{H_dH_e}$ étant pratiquement égal à 90°, la valeur de la constante de couplage entre ces deux protons est sensiblement nulle, ce qui nous conduit à attribuer à H_d le doublet élargi centré à δ = 1,05 ppm (99).

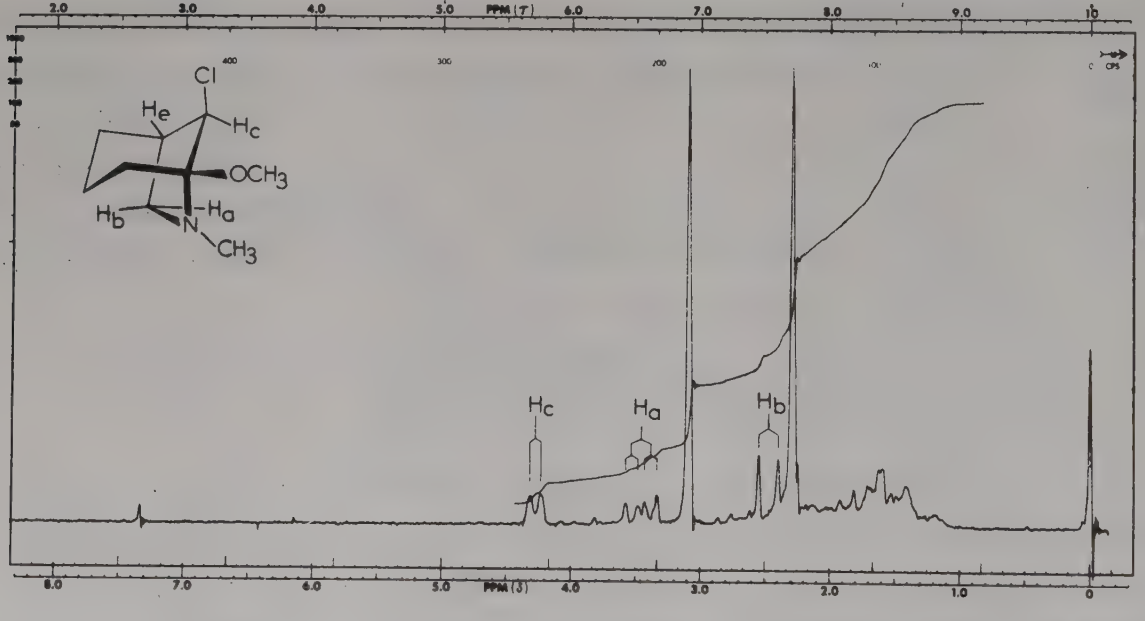
- Les signaux correspondant aux protons H_c et H_e ne sont pas analysables sur le spectre.

Aucun des autres isomères que nous avons envisagés ne permet une analyse plus satisfaisante de ce spectre RMN, ce qui nous conduit à admettre cette structure 38 pour le produit de déchloration de D et E. Celle-ci, ainsi que celle des composés chlorés D et E, sera d'ailleurs confirmée dans la suite de notre travail, par des synthèses indépendantes et une étude approfondie en spectrographie de masse (voir page 125).

Etant donné que la réduction des deux produits D et E mène au même composé 38, il semble que les deux molécules soient des isomères possédant ce même squelette et il nous reste donc à déterminer, pour chacun d'eux, la position exacte de l'atome de chlore. Celle-ci découle de l'examen des spectres RMN des deux composés.

1) Structure de D.

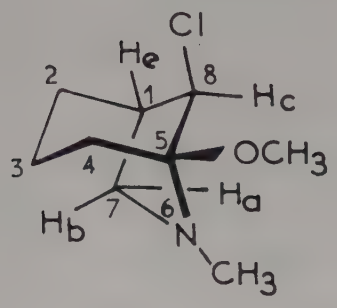
Nous remarquons que le spectre RMN de ce composé est assez semblable à celui de 38, mais qu'une modification notable est intervenue, puisque le signal que nous avons attribué au proton H_d dans 38 (δ = 1,05 ppm) disparaît, et qu'un doublet apparaît à δ = 4,28 ppm (J = 5 Hz). Il nous semble légitime d'attribuer ce signal au proton géminé à l'atome de chlore, ce proton étant déblindé par les effets électriques (liaison C-X polarisée) et par l'anisotropie magnétique de l'hétéroatome (98).



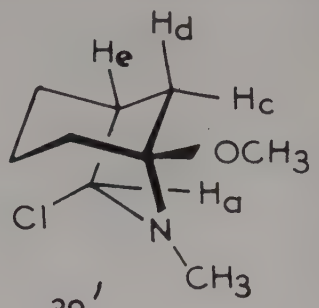
Dans ces conditions, et en nous basant sur l'analyse du spectre de 38, le couplage unique du proton qui correspond à ce signal peut s'expliquer de deux façons :

- Soit l'atome de chlore est situé en position 8 à la place de H_d (figure 39) et le proton H_c géminé est couplé au seul proton H_e.

- Soit il est situé en 7 à la place de H_b (figure 39') et l'unique proton placé en position 7 : H_a, est couplé au seul proton H_e.



39



39'

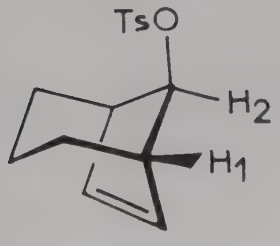
Cette dernière hypothèse est à rejeter puisqu'elle entraînerait :

- La modification du signal attribué à H_a (dans 38)

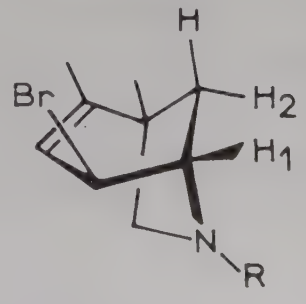
- La disparition du signal attribué à H_b dans le même composé.

Ceci n'étant pas le cas, nous pouvons attribuer la structure 39 à D.

Remarquons que la constante de couplage mesurée pour le doublet attribué à H_c dans 39 (J = 5 Hz) est comparable à celle décrite pour les deux composés similaires suivants (100,101) :



$J_{1,2} = 5$ Hz

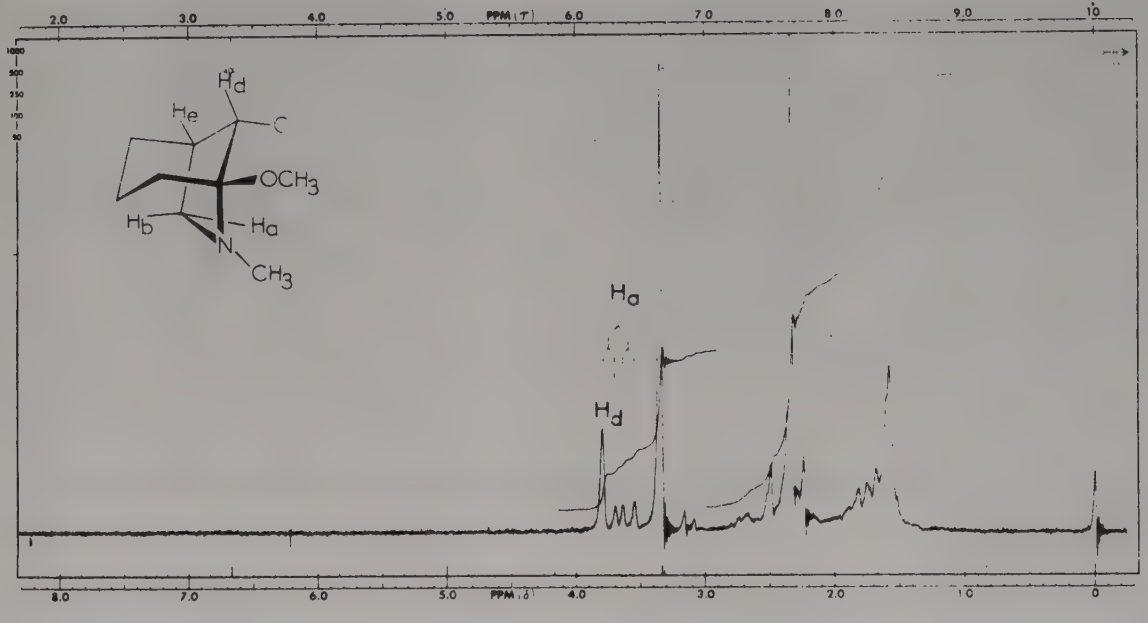


$J_{1,2} = 5,5$ Hz

L'élargissement de ce doublet peut être attribué à des couplages à longue distance de H_c avec les protons H_f (conformation en W) (102).

2) Structure de E.

Le spectre RMN de E s'avère, lui aussi, similaire à ceux de 38 et de 39.

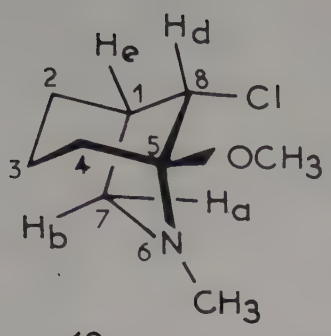


Le singulet (centré à δ = 3,8 ppm) que nous attribuons au proton géminé à l'atome de chlore est caractéristique, puisqu'il est dû à un proton non couplé ou possédant une constante de couplage nulle. Or, nous avons vu dans l'analyse du spectre de 38 que seuls les deux protons H_d et H_b présentent une constante de couplage sensiblement nulle avec le proton vicinal H_e.

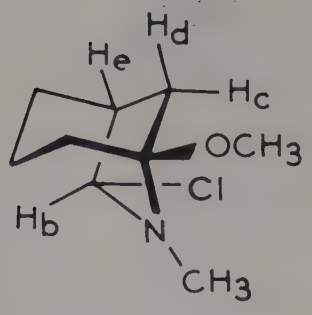
Il nous faut donc attribuer le singulet élargi à l'un de ces deux protons et envisager alors les deux cas suivants :

- L'atome de chlore est géminé à H_d, c'est-à-dire situé en position 8 à la place de H_c (40).

- L'atome de chlore est géminé à H_b, c'est-à-dire situé en position 7 à la place de H_a (41).



40



41

Cette dernière hypothèse est à éliminer puisque, d'une part, le signal attribué à H_a dans 38 et 39 subsiste dans le spectre de E (δ = 3,67 ppm) et que, d'autre part, aucun signal pouvant correspondre à H_d (voir spectre de 38) n'apparait aux environs de 1 ppm.

Nous attribuons donc à E la structure 40.

3) Etude comparative des spectres de 38, 39 et 40.

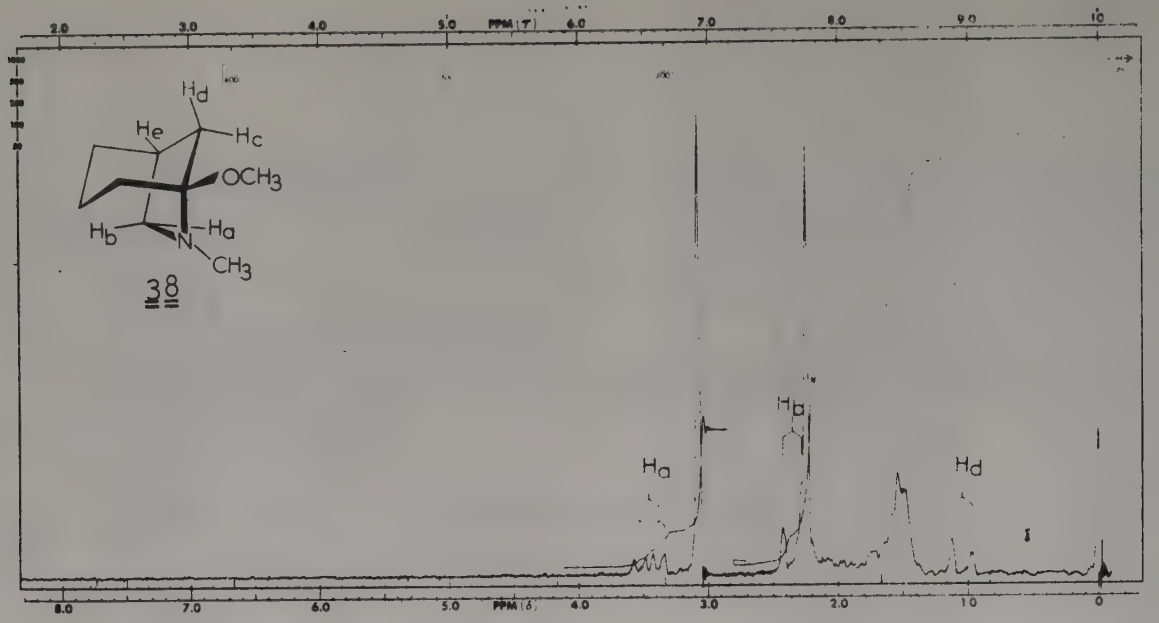
Les différents résultats que nous venons d'exposer sont parfaitement cohérents si l'on fait une étude comparative des spectres de 38, 39 et 40.

En particulier nous voyons :

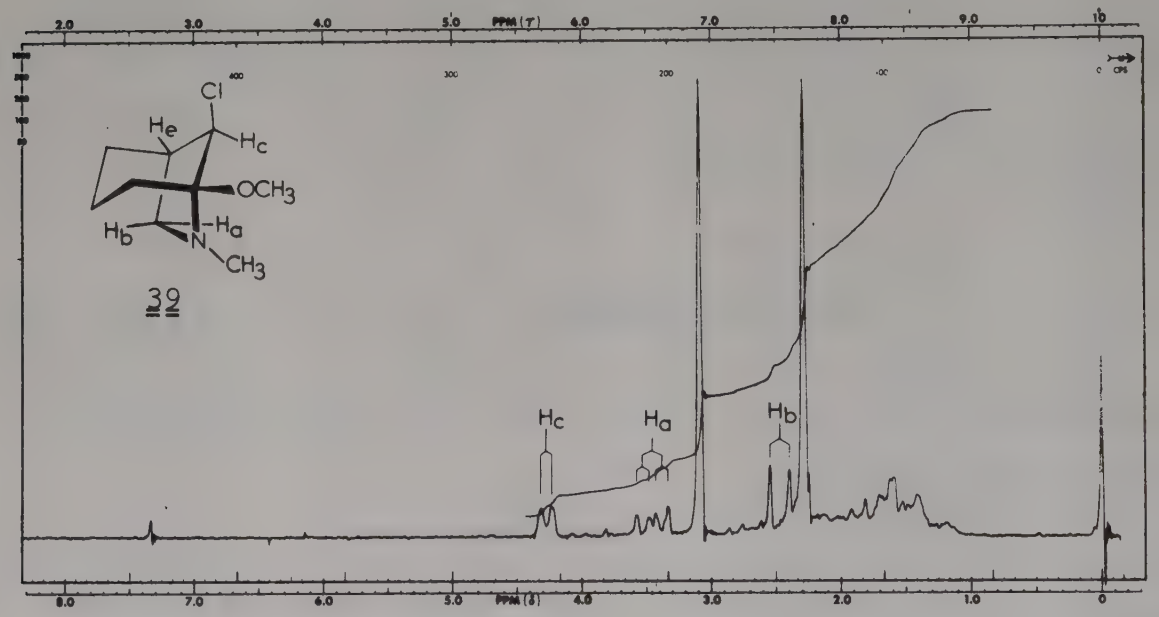
- Que le proton H_a dans 40 devrait subir un déblindage dû à la proximité de l'atome de chlore, ce qui est effectivement le cas puisque son signal est déblindé ($\Delta\delta$ = 0,2 ppm) par rapport à la valeur observée pour ce même proton dans les spectres de 38 et 39.

- Que le signal attribuable au groupement méthyle de la fonction éther (OCH_3) est lui aussi déblindé dans 40 ($\Delta\delta$ = 0,35 ppm) vu la proximité de l'atome de chlore.

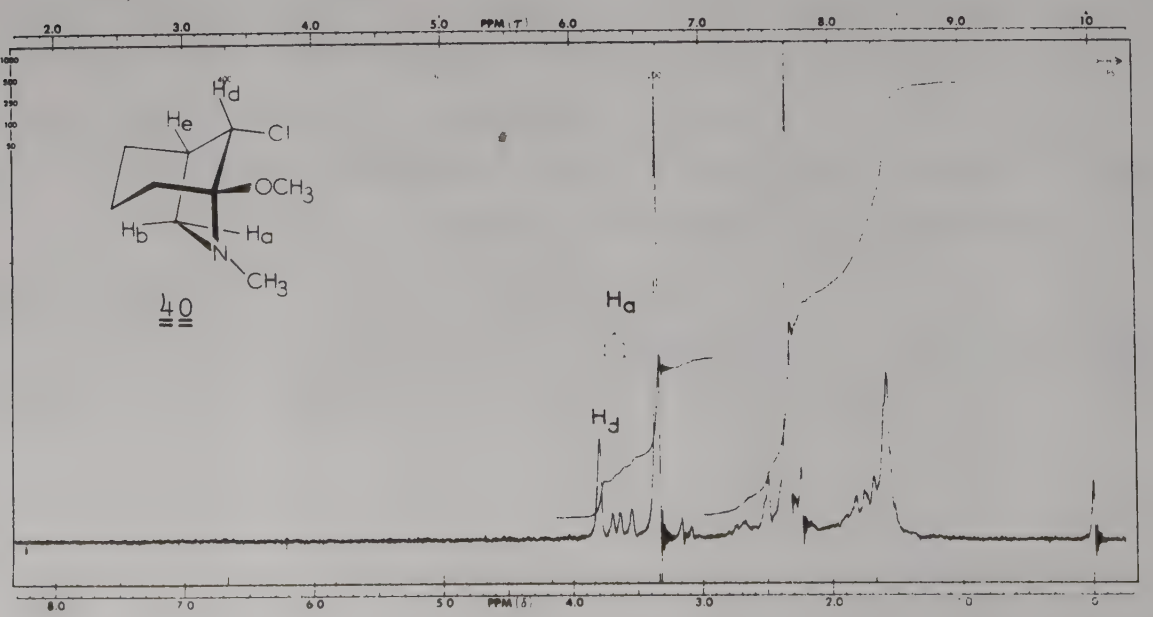
- Que les signaux correspondants à l'atome d'hydrogène géminé à l'atome de chlore dans 39 et 40 (H_c ou H_d), ont des déplacements chimiques différents (H_c dans 39 déblindé par rapport à


Hd
He
Hc
OCH3
Hb
Ha
N
CH3
Ha
Hb
Hd
PPM (τ)
PPM (δ)

38


Cl
He
Hc
OCH3
Hb
Ha
N
CH3
Hc
Ha
Hb
PPM (τ)
PPM (δ)

39


Hd
He
Cl
OCH3
Hb
Ha
N
CH3
Ha
Hd
PPM (τ)
PPM (δ)

40

H_d dans 40; $\Delta\delta$= 0,4 ppm). Ceci s'explique bien par le fait que, lorsque l'atome de chlore se trouve en position axiale (cas de 39), le signal de H_c est déblindé par les trois hétéroatomes (Cl, O, N) alors que, dans 40, H_d n'est déblindé que par l'atome de chlore.

- Enfin, pour confirmer les attributions proton-signal que nous avons adoptées, nous avons effectué des expériences de double irradiation.

En particulier, l'irradiation du quadruplet attribué à H_a perturbe le doublet que nous attribuons à H_b et le transforme en un singulet ce qui est particulièrement net dans le composé 39 où ce doublet est bien visible.

Ces différentes observations parfaitement cohérentes confirment les structures 39 et 40 que nous attribuons aux produits D et E.

c) Structure de A.

Ce produit, présent à l'état de traces (2 %) dans le mélange réactionnel distillé, donne des spectres IR, de RMN et de masse, identiques à ceux du produit 38 décrit précédemment et nous lui assignons donc la même structure.

d) Structure de B.

La proportion de 22 % de B indiquée sur le chromatogramme (page 54) correspond en fait à une seule manipulation et aussi à un maximum. En effet, la quantité de B obtenue varie considérablement en fonction de la température à laquelle est effectué le mélange de la chloramine 33 avec l'acide trifluoracétique, de même qu'avec la température de distillation du produit brut obtenu. Ainsi, lorsque le mélange est maintenu à 20° environ, B n'est pas présent dans le produit brut. De même, lorsque la température du mélange est maintenue entre 0 et 5°, et que la distillation est effectuée à une température supérieure à 80-90°, B disparait dans le produit distillé.

Par contre, on obtient B dans une proportion qui varie entre 5 et 22 % si la température du mélange est contrôlée aux environs de 5° et que la distillation est effectuée au-dessous de 60°.

Cependant, étant donné les grandes variations en proportions observées au cours de nos différents essais apparemment identiques, nous n'avons pas entrepris d'étude systématique à ce sujet.

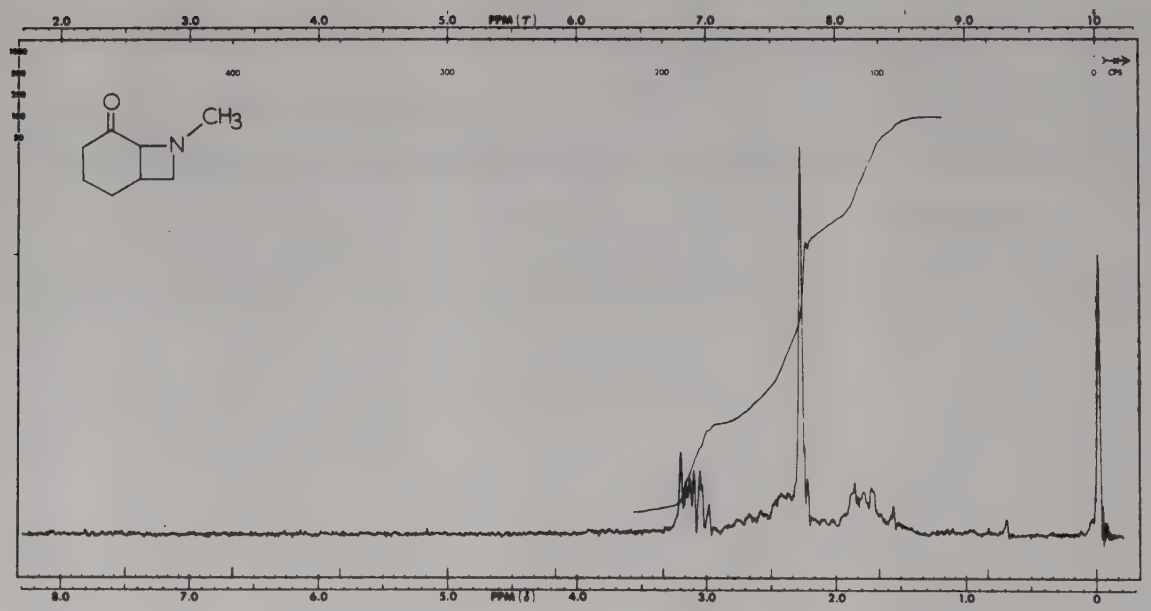
Ces constatations s'expliquent par l'instabilité de B qui polymérise rapidement (1-2 jours) à température ambiante, et à peine moins vite à -30°.

Les caractéristiques spectroscopiques de B sont les suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 1710 cm^{-1} $\nu(C=O)$

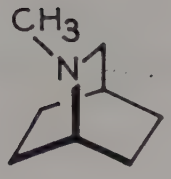
Masse : $M^+ = 139$

$RMN_{(CCl_4)}$: ce spectre indique la présence d'un groupement $N-CH_3$ (δ = 2,28 ppm), de trois protons à δ = 3,1 ppm, de trois protons moyennement déblindés (δ = 2,4 ppm) et de quatre protons non déblindés (δ = 1,8 ppm)

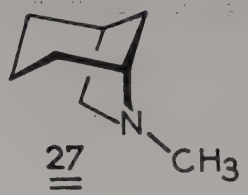


Afin de déterminer la nature du squelette de ce composé, nous avons soumis B aux conditions d'hydrogénolyse décrites précédemment (H_2/PtO_2, HCl 1N) (92). Nous obtenons ainsi un produit

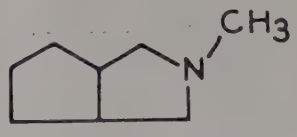
dont le spectre IR montre la disparition de la bande carbonyle et l'absence de fonction alcool, et qui est différent de ceux des amines 27, 34 et 44 que nous avons obtenues au cours de notre travail.



34

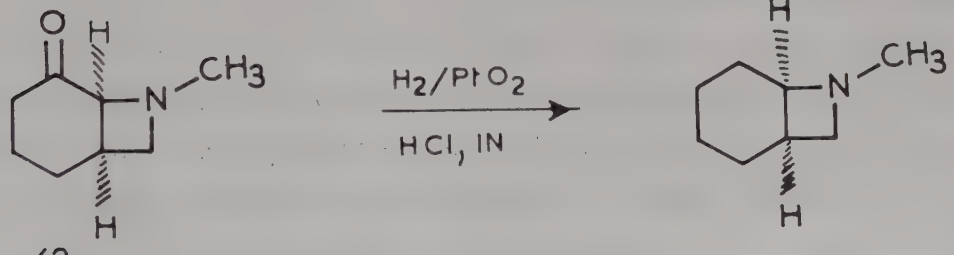


27



44

D'autre part, étant donné que B a comme formule $C_8H_{13}NO$ (M^+ = 139) il s'agit d'un isomère des aminocétones 26 et 36. Ces différentes constatations, ainsi que des considérations de mécanisme que nous étudierons plus loin, nous conduisent à attribuer à B la structure de la méthyl-8, aza-8, bicyclo (4,2,0) octanone-2 42 (cis). L'hydrogénolyse de ce composé donnerait alors l'amine de structure (4,2,0) correspondante, qui a été préparée



42

(en 7 étapes) par MORICONI et MAZZOCHI (27). Malheureusement ces auteurs ne nous ont pas encore fait parvenir le spectre de ce dérivé et il ne nous est donc pas possible pour l'instant de confirmer pleinement cette structure.

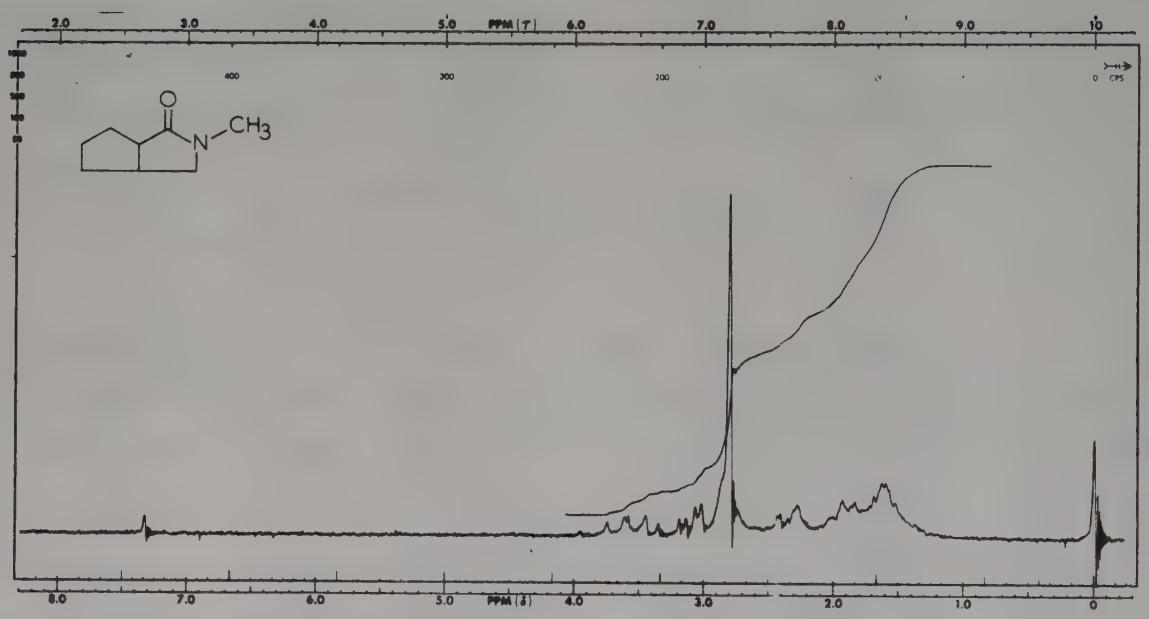
e) Structure de F.

Les caractéristiques de F, obtenu dans une proportion d'environ 5 %, sont les suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 1665 cm^{-1} ν(C=O) amide

Masse : $M^+ = 139$ ($C_8H_{13}NO$)

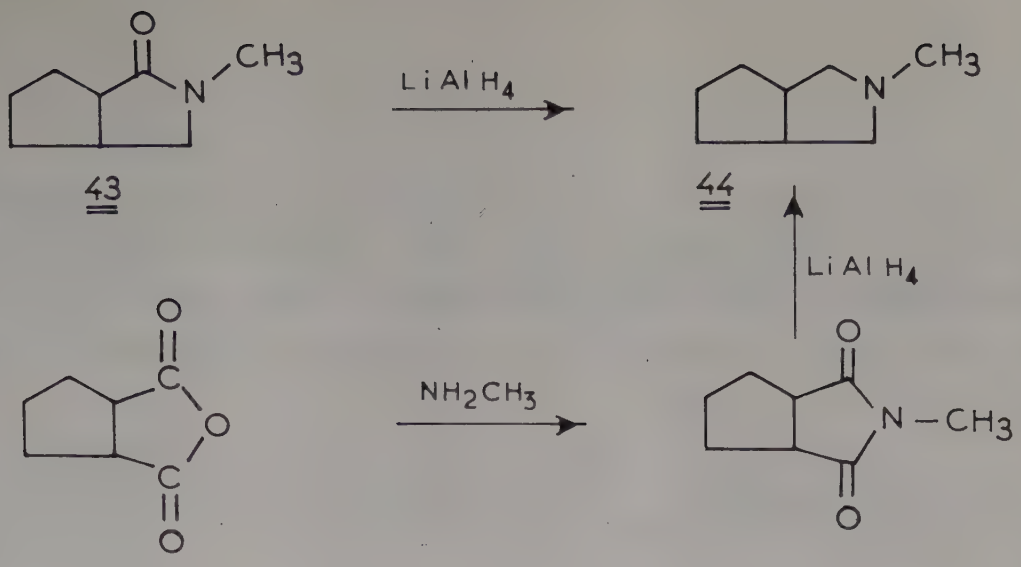
$RMN_{(CDCl_3)}$:



Le spectre RMN de F montre en particulier la présence d'un groupement $N-CH_3$ et son spectre IR indique la présence vraisemblable d'une fonction amide, ce qui est confirmé par l'insolubilité de F en milieu acide (donc absence de fonction amine). Des considérations de mécanisme que nous étudierons par la suite (voir chapitre V p. 99) nous ont conduits à attribuer à F la structure 43 qui est en accord avec les différentes données énumérées ci-dessus.

Afin de confirmer chimiquement cette hypothèse, nous avons effectué la réduction de F par $LiAlH_4$. Ceci devait nous donner, si la structure supposée était exacte, l'amine 44. Par ailleurs, nous avons préparé 44 par la méthode décrite par RICE et GROGAN (97),* à partir de l'anhydride-1,2 cyclopentanecarboxylique.

* *Nous remercions vivement ces auteurs qui nous ont aimablement fourni le produit de départ.*



Ce produit s'avère être en tous points identique à celui obtenu par réduction de F (IR, RMN, F. picrate 226-227°, P.F mélange inchangé). Nous pouvons donc considérer que la structure 43 attribuée à F est exacte.

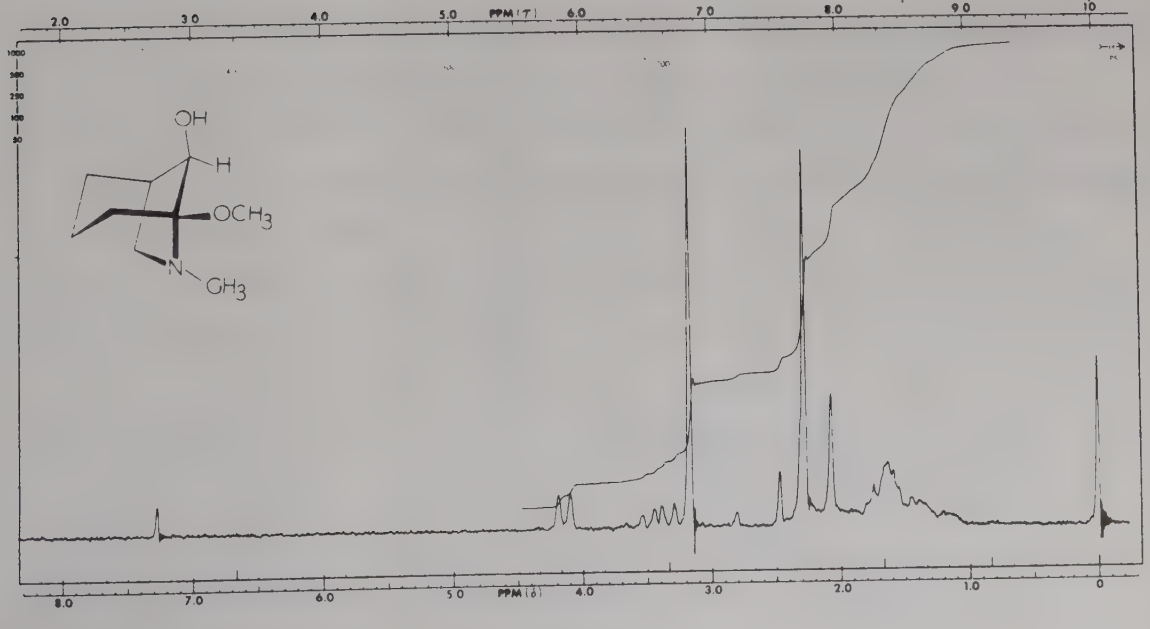
f) Structure de G.

Le composé G est obtenu dans une proportion d'environ 10 % et présente les caractéristiques suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 3600 et 3420 cm^{-1} ν(O-H) et 1090 cm^{-1} $\nu(OCH_3)$

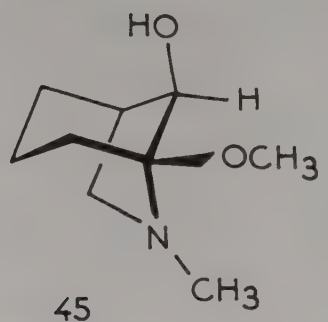
Masse : $M^+ = 171$

$RMN_{(CDCl_3)}$: on remarque, en particulier, des signaux correspondant à deux groupements méthyle à δppm = 2,28 (s) et 3,18 (s, 3H) et deux signaux caractéristiques à δppm = 3,42 (q, 1H) et 4,16 (d, 1H).



Si nous comparons ce spectre à celui du composé chloré 39 (page 61) nous voyons qu'ils sont extrêmement similaires. Cette constatation, ainsi que les données IR (fonction alcool et éther), nous conduisent à attribuer sans ambiguîté la structure 45 au composé G.

Le singulet centré à δ = 2,1 ppm, déplacé en présence d'acide trifluoracétique, est attribué au proton de la fonction alcool.



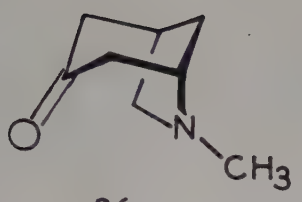
45

D/ CONCLUSION.

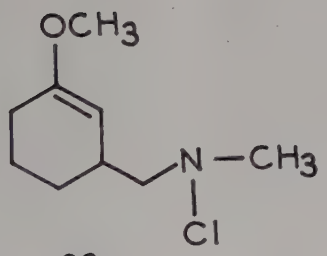
Nous venons de voir dans ce chapitre que la cyclisation de la chloramine 33 n'a pas lieu en position δ, comme on aurait pu le supposer, puisque nous n'obtenons pas la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26. Par contre, elle conduit à la formation de sept produits azabicycliques fonctionnels qui n'étaient pas décrits dans la littérature, et dont nous avons déterminé les structures rappelées dans le tableau suivant (tableau III).

Notons cependant que ces différentes molécules ne sont pas obtenues de façon commode(séparation en CPV, nombreux produits) et avec des rendements permettant de poursuivre leur étude chimique. C'est pourquoi, nous avons entrepris la mise au point d'autres voies d'obtention de certains de ces composés, ce qui, par ailleurs, devait constituer une preuve chimique des structures proposées.

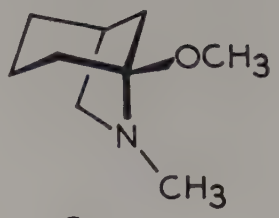
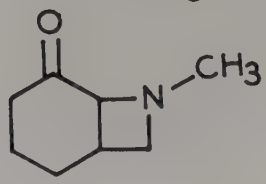
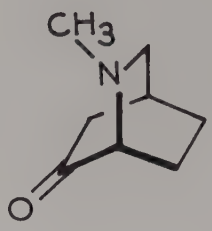
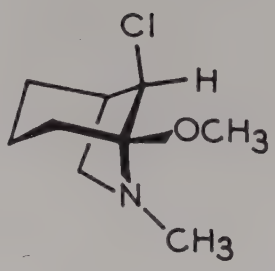
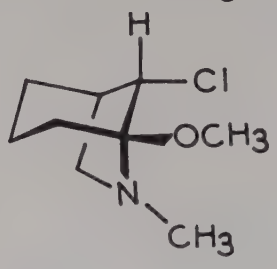
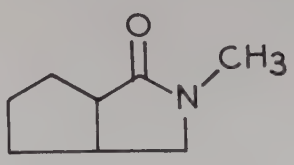
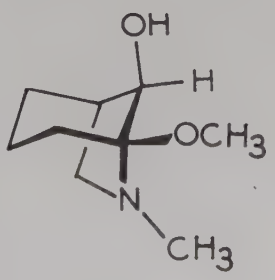
TABLEAU III



26



33

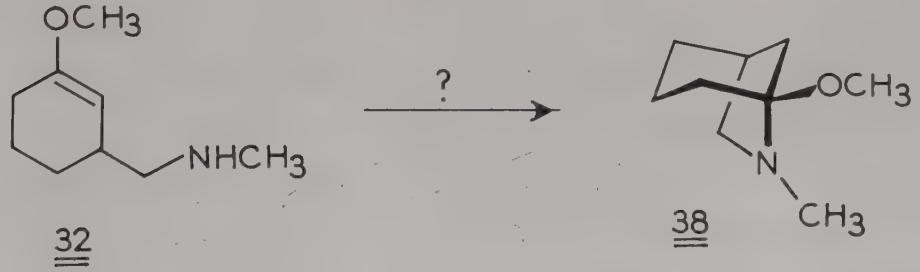
	N°	Rdt.
 A	38	2%
 B	42	variable
 C	36	25%
 D	39	24%
 E	40	12%
 F	43	5%
 G	45	10%

C H A P I T R E IV

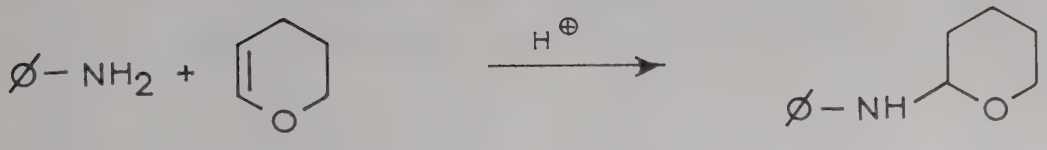
SYNTHESES INDEPENDANTES DE DIFFERENTES MOLECULES OBTENUES PRECEDEMMENT.

A/ SYNTHESE DU METHOXY-5, METHYL-6, AZA-6, BICYCLO (3,2,1) OCTANE 38.

L'obtention du méthoxy-5, méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane 38 correspond en fait à l'addition intramoléculaire de la fonction amine sur la double liaison de l'éther d'énol dans 32, mais ce type de réaction ne semble pas décrit dans la littérature. Elle rappelle, cependant, celle utilisée pour la protection des amines aromatiques (103), des alcools (104,105) et des amides (106) par le dihydropyranne . Mais GLACET (103) a montré que les amines aliphatiques ne se prêtaient pas à cette réaction.

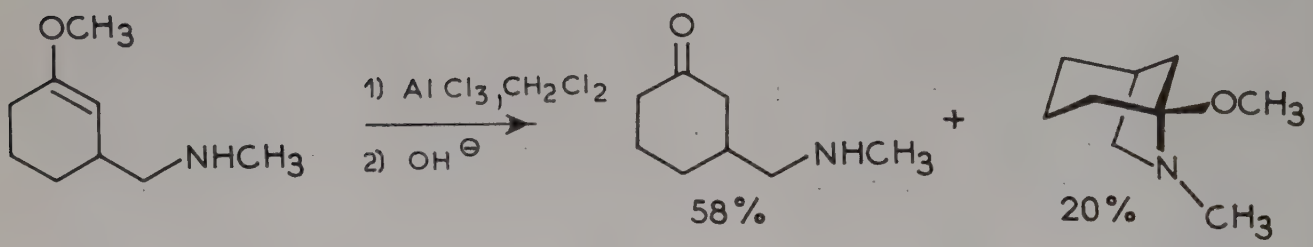


32 38



Au cours de notre travail, nous avions constaté la formation du composé bicyclique 38, dans des proportions assez faibles (quelques %),lorsque l'éther d'énol 32 était traité en milieu acide (HCl dilué, CH_3COOH, etc ...). D'autre part, lors d'une préparation de la chloramine 33, nous avions remarqué la formation accidentelle de 38 (avec un rendement d'environ 20 %) provoquée vraisemblablement par une impureté ayant servi de catalyseur. C'est pourquoi, nous avons cherché à exploiter cette possibilité et avons, dans ce but, traité 33 par des acides de LEWIS.

Les résultats ont été satisfaisants puisque, en présence de chlorure d'aluminium en suspension dans le chlorure de méthylène sec, l'amine 32 cyclise en 38 avec un rendement d'environ 20 %.

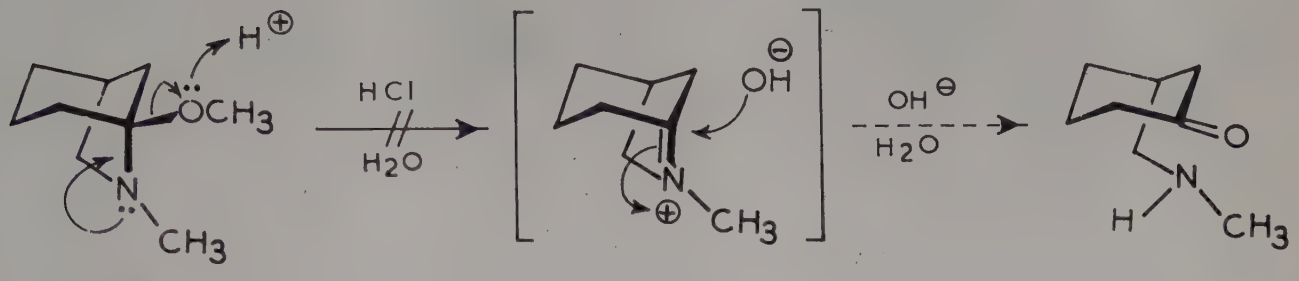


32 46 38

Malgré le séchage soigneux du solvant, nous n'avons pas réussi à éviter l'hydrolyse de la fonction éther d'énol de 32 qui donne l'aminocétone 46 (58 %). Celle-ci peut, cependant, être éliminée par lavage du produit brut avec une solution de bisulfite de sodium.

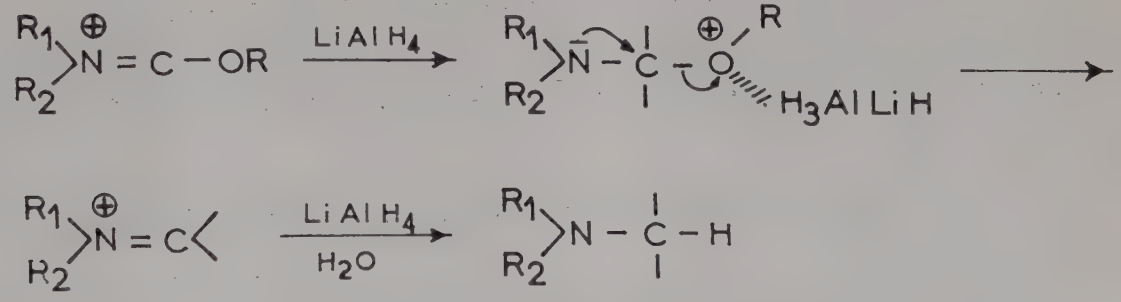
La stabilité de cet aminoéther en milieu acide est *a priori* surprenante,car il est connu que les α aminoéthers s'hydrolysent très facilement (107,108). La stabilité de 38 peut, pourtant, se comprendre facilement si l'on considère le mécanisme d'hydrolyse de ce type de composés (108) qui passe par l'intermédiaire d'un ion imminium $R_2N^+ = CR'_2$. Dans ces conditions,

l'étape déterminante de l'hydrolyse de 38 serait la formation d'une double liaison en tête de pont, ce qui introduirait une très forte tension et irait à l'encontre de la règle de BREDT.



38 46

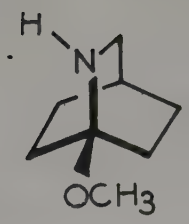
De même, il est connu que les α aminoéthers sont réduits par l'hydrure de lithium et d'aluminium (109,110). Or 38 reste inchangé lorsqu'on le traite par ce réactif (pendant 15 heures dans le THF à ébullition). Ceci peut s'expliquer aussi si l'on considère le mécanisme probable de cette réduction, proposée par REED et LWOWSKI (111).



Là encore, comme pour l'hydrolyse acide, il faudrait passer par un intermédiaire du type ion imminium, ce qui rend la réaction très difficile.

Ces résultats sont parfaitement cohérents avec ceux de REED et LWOWSKI (111) qui observent que les deux composés ci-dessous ne s'hydrolysent que très difficilement (30 heures, 80°, HCl 20 %), que le composé de squelette (2,2,2) n'est pas réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium et que le dérivé de

squelette (3,2,1) ne l'est qu'à 40 %.



Ces différents arguments, ainsi que cette voie d'obtention ,confirment la structure que nous avons attribuée à 38.

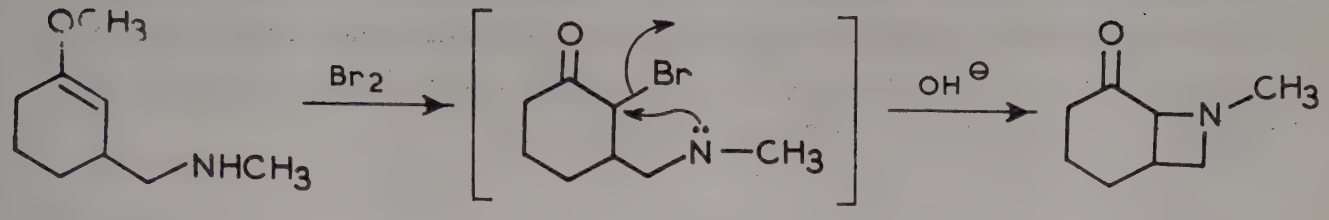
Pour l'instant, nous n'avons pas réussi à déterminer le mécanisme exact de cette réaction, en particulier en ce qui concerne le rôle du catalyseur. Retenons cependant que la cyclisation de 32 en présence de $AlCl_3$ offre un moyen commode pour l'obtention de 38 avec un rendement satisfaisant (20 % au lieu de 0,4 %) et ceci par une réaction vraisemblablement nouvelle. Au laboratoire nous continuons à étudier cette cyclisation qui, appliquée à des substrats similaires, donne des résultats intéressants tant du point de vue synthétique que pour l'étude de son mécanisme.

B/ ESSAI DE SYNTHESE DE LA METHYL-8, AZA-8, BICYCLO (4,2,0) OCTANONE-2 42.

OBTENTION DE LA METHYL-2,AZA-2, BICYCLO (2,2,2) OCTANONE-6 36.

Comme nous l'avons signalé, le composé auquel nous avons attribué la structure de la méthyl-8, aza-8, bicyclo (4,2,0) octanone-2 42 est instable, et n'est obtenu qu'avec de faibles rendements (1-4 %). C'est pourquoi, nous avons tenté d'obtenir cette molécule de façon univoque et dans des conditions plus douces que celles utilisées précédemment (CF_3COOH, OH^-) ce qui pouvait en confirmer la structure.

Nous avons envisagé le schéma réactionnel suivant pour l'obtention de cette molécule.



32 47 42

La bromation de l'éther d'énol 32 devait, *a priori* (112), donner la cétone α bromée 47 laquelle, par cyclisation alcaline, pouvait conduire à 42.

Afin d'éviter des complications au niveau de l'atome d'azote (formation de la N-bromamine), nous avons réalisé cette réaction sur le bromhydrate de 32 en solution dans l'acide acétique pur (113).

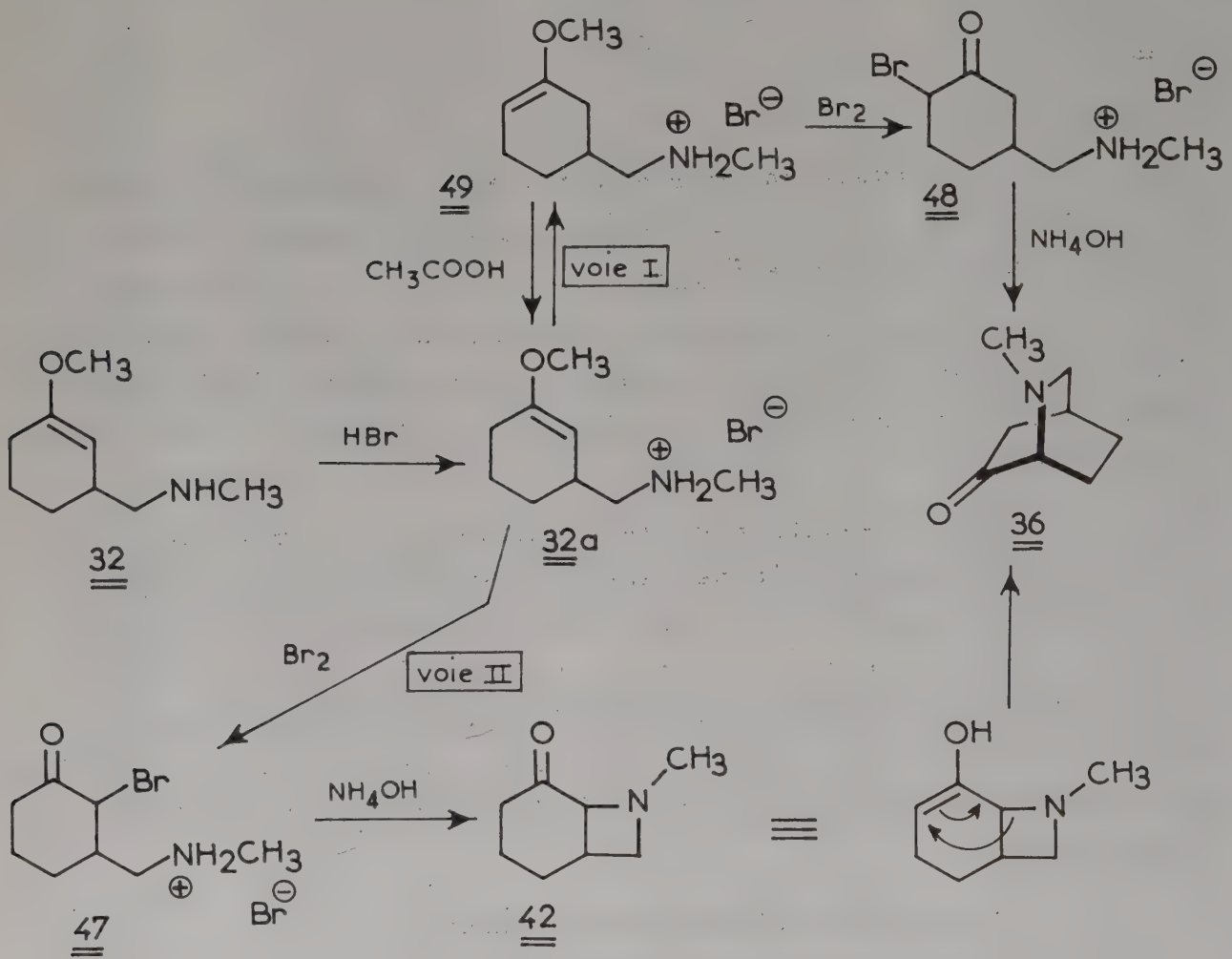
Après addition d'une quantité stoechiométrique de brome, le mélange réactionnel est traité par de l'ammoniaque et de la soude jusqu'à PH 10, puis laissé à température ordinaire pendant quatre heures. L'extraction de cette solution ($CHCl_3$), suivie d'une distillation, permet d'obtenir un produit unique (Rdt. 50 %) qui n'est pas l'aminocétone attendue 42, mais s'avère être la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36 décrite précédemment.

Etude du mécanisme mis en jeu.

Ce résultat surprenant pose un intéressant problème de mécanisme, puisque deux voies différentes I et II peuvent être envisagées pour expliquer l'obtention de 36.

Voie I :

La voie I suppose une équilibration préalable à la bromation au niveau de l'éther d'énol dans 32 pour donner 49, ce qui est raisonnable dans les conditions de la réaction (milieu acide) (112) et conduirait au mélange des deux bromhydrates 32a et 49, et donc aux dérivés bromés 47 et 48. La cyclisation de 48 en milieu basique donnerait alors 36.

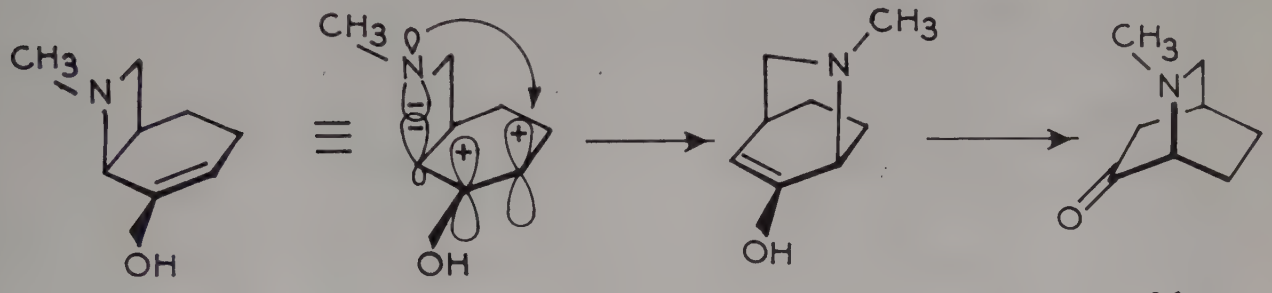


Voie II :

La voie II, elle, supposerait une non équilibration de la fonction éther d'énol et impliquerait la formation unique de 47, donc de 42 qui, par transposition sigmatropique 1-3 (114)

pourrait mener à 36.

De façon générale, une transposition sigmatropique 1-3 devrait se faire thermiquement par un processus antarafacial. Pourtant, dans notre cas, elle peut se faire de façon suprafaciale en faisant intervenir une inversion de configuration au niveau de l'atome d'azote.



42 36

En fait, nous ne connaissons pas la nature du produit intermédiaire obtenu après bromation, qui peut être soit 47, soit 48, soit un mélange de 47 et 48.

Nous avons cependant essayé de savoir si le passage par la voie I pouvait effectivement être envisagée, c'est-à-dire si l'équilibration de 32 avait bien lieu dans les conditions de réaction.

Pour cela nous avons replacé son bromhydrate dans les conditions de bromation précédemment décrites (CH_3COOH 1/2 heure puis NH_4OH, OH^-) mais sans ajouter de brome.

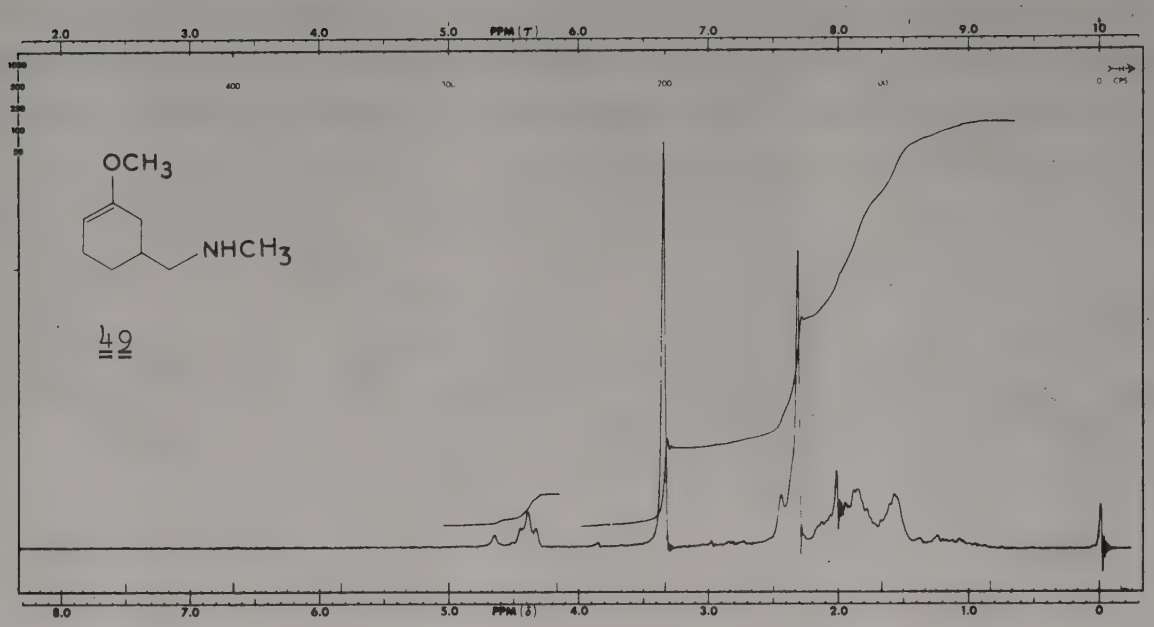
L'examen en CPV du produit brut obtenu indique la présence de 35 % d'amine 32 résiduelle et de trois autres composés a (16 %), b (33 %) et c (16 %) élués successivement.

a présente les caractéristiques suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 1665 cm^{-1} ν(C=C) éther d'énol et 1210 $\nu(OCH_3)$

Masse : $M^+ = 155$ ($C_9H_{17}NO$)

RMN$_{(CCl_4)}$: δ ppm = 2,3 (s, 3H) (N-CH_3) ; 3,35 (s, 3H) (OCH_3) et 4,4 ppm (t, 1H)



Ces différentes données nous permettent d'attribuer à a la structure 49, ce qui prouve que l'équilibration a effectivement eu lieu.

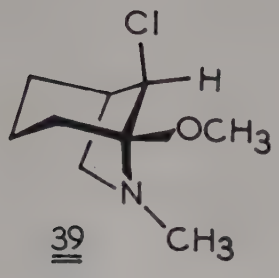
Remarquons que les spectres RMN de 32 (page 52) et de 49 sont rigoureusement superposables au niveau des signaux caractéristiques (proton vinylique, OCH_3, N-CH_3). En particulier, le triplet élargi dû au proton vinylique dans 49 a le même déplacement chimique que le singulet élargi du proton correspondant dans 32. Ceci rend impossible tout dosage d'un mélange de ces composés par RMN.

Nous n'avons pas, pour l'instant, réussi à déterminer les structures de b et c. Cependant, la formation de ces composés montre que la réaction de 32 en milieu acide est complexe.

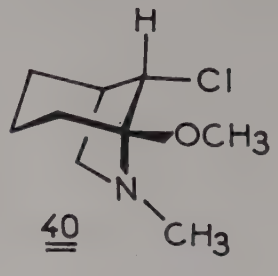
D'autre part, nous n'avons pas non plus mis en évidence la transposition sigmatropique de 42 en 36, et il ne nous est donc pas possible de tirer une conclusion en ce qui concerne le mécanisme de formation de 36 à partir de 32.

Quoi qu'il en soit, remarquons que cette méthode, extrêmement simple, permet de préparer l'aminocétone 36 avec un rendement de 50 % (au lieu de 5 %), très satisfaisant dans cette série de composés.

C/ SYNTHESE DES COMPOSES CHLORES 39 ET 40.



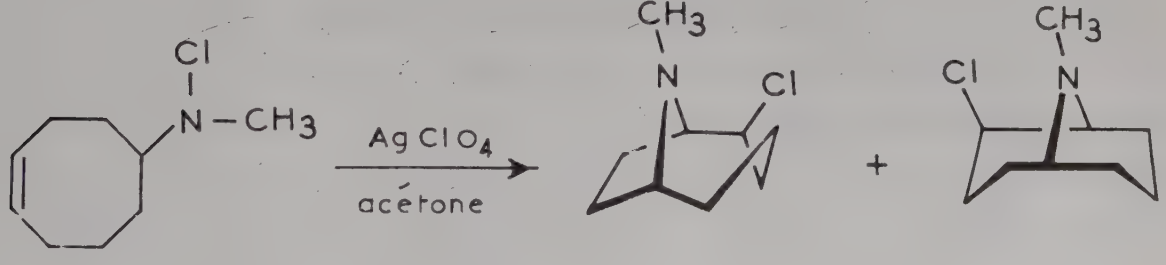
39



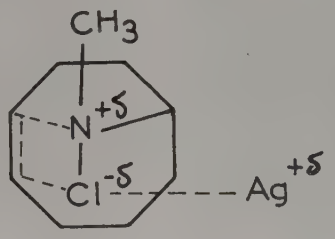
40

Nous avons étudié au premier chapitre (page 30) les possibilités offertes par la méthode de GASSMAN (74) pour effectuer la synthèse de dérivés azabicycliques pontés par cyclisation de N-chloramines éthyléniques. La chloramine, traitée par le nitrate d'argent (dans le méthanol par exemple), donne naissance à un ion nitrénium, qui peut provoquer la cyclisation par addition intramoléculaire sur la double liaison.

Une réaction similaire a été décrite par HOBSON et RIDDEL (97) à propos de la cyclisation d'une amine cycloocténique.



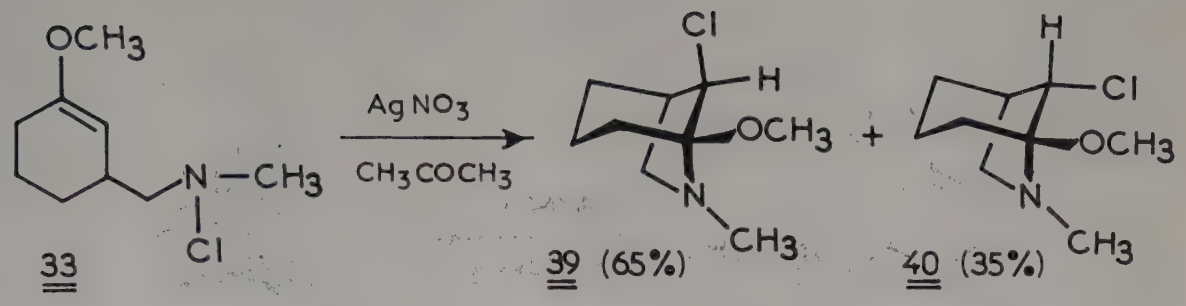
L'intérêt de cet exemple réside dans le fait que, dans l'acétone comme solvant, seuls des composés chlorés de stéréochimie cis sont obtenus. Afin d'expliquer la rétention surprenante de l'atome de chlore (présence de $AgNO_3$) ainsi que la stéréochimie observée, ces auteurs invoquent comme intermédiaire non pas un ion nitrénium, mais un complexe chloramine-sel d'argent du type suivant :



Les différents travaux que nous venons de citer n'ayant été effectués que sur des doubles liaisons simples, il nous a semblé intéressant d'entreprendre l'étude de ces réactions sur les éthers d'énol 32 et 49 qui pouvaient nous permettre d'accéder ainsi au composé chloré 40 (addition cis de la chloramine sur la double liaison dans 33).

1) Cyclisation de la chloramine 33.

La chloramine 33, traitée par le nitrate d'argent dans l'acétone à ébullition, réagit presque instantanément. Après filtration sur colonne d'alumine, le produit brut est examiné en CPV, révèle la présence de deux composés que nous identifions à l'aide de leurs spectres IR et RMN comme étant les chlorures 39 (65 %) et 40 (35 %) (Rdt. global 40 %).



33 39 (65%) 40 (35%)

Nous n'observons donc pas la stéréospécificité attendue. Il se pourrait cependant que l'un des chlorures soit le produit cinétique de la réaction et subisse une épimérisation dans les conditions de la réaction pour donner l'autre composé (produit thermodynamique).

Cette hypothèse est infirmée par le fait que ni 39 ni 40 ne s'épimérisent, ni d'ailleurs se solvolysent, lorsqu'ils sont replacés dans les conditions réactionnelles.

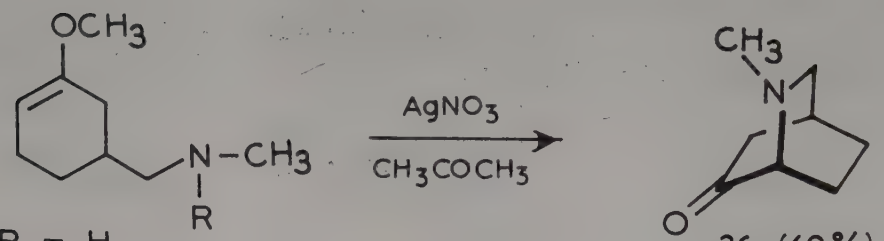
Il semblerait donc que, contrairement aux observations des auteurs précédents concernant des substrats à double liaison simple, la réaction de cyclisation des éthers d'énol ne soit pas stéréospécifique (dans ces conditions de réaction).

Pourtant, traitée dans les conditions décrites par HOBSON et RIDDEL ($AgClO_4$, acétone) 33 cyclise et donne uniquement le composé d'addition trans 39 (Rdt. 40 %).

2) Cyclisation de la chloramine 50.

Nous avons vu (page 78) que nous avons réussi à isoler l'amine 49 possédant la double liaison de l'éther d'énol en position 1-6. La chloramine 50 traitée par le nitrate d'argent dans l'acétone à ébullition, permet d'obtenir après traitement habituel

un composé unique que nous identifions comme étant la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36 (spectre IR).



49 R = H
50 R = Cl

36 (40%)

Discussion des résultats.

Pour expliquer ces résultats, nous pouvons envisager les deux mécanismes suivants :

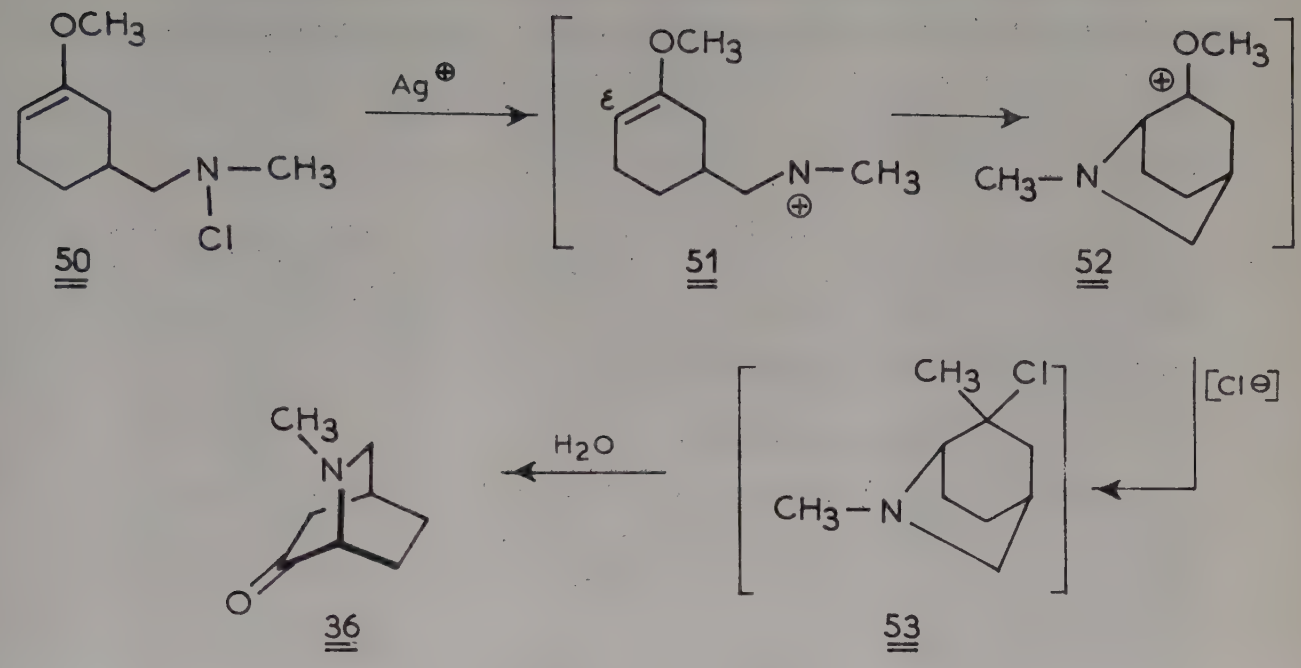
a) Mécanisme par ion nitrénium

b) mécanisme par ion Cl^+

a) Mécanisme par ion nitrénium :

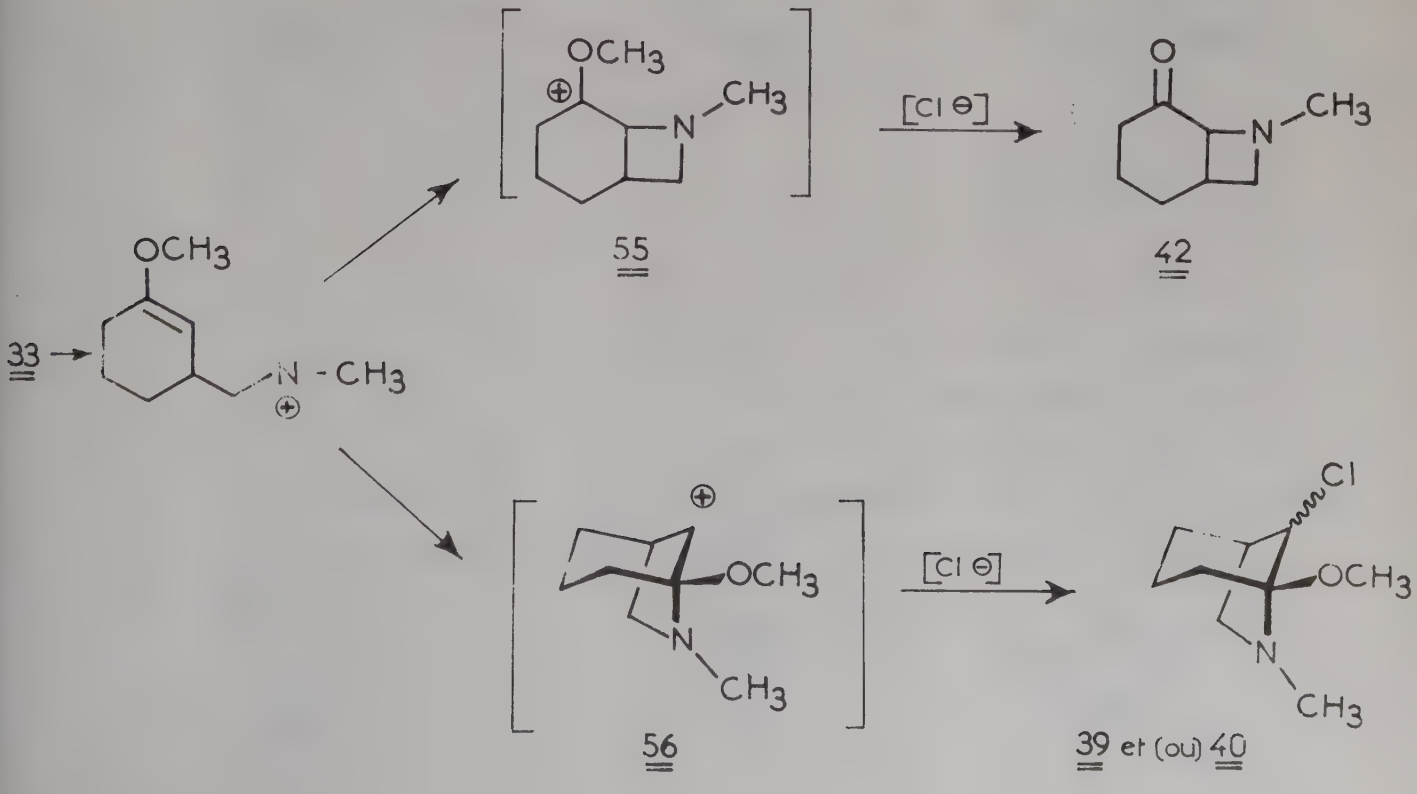
- Cyclisation de 50.

Le mécanisme mettant en jeu un ion nitrénium explique aisément la formation de 36 à partir de 50. L'ion nitrénium 51 obtenu par rupture hétérolytique de la liaison N-Cl donnerait, par addition sur la double liaison, l'ion carbonium 52 (stabilisé par le groupe méthoxy) puis, par transfert d'un atome de chlore, conduirait au chloroéther 53, hydrolysé (115) en aminocétone 36. La stabilisation de l'ion carbonium 52 peut expliquer l'orientation exclusive en position ε.



- Cyclisation de 33.

Si l'on admet que la stabilisation de l'ion carbonium intermédiaire est un facteur d'orientation déterminant, 33 devrait, dans les mêmes conditions, donner exclusivement le carbocation 55 et donc l'aminocétone 42.



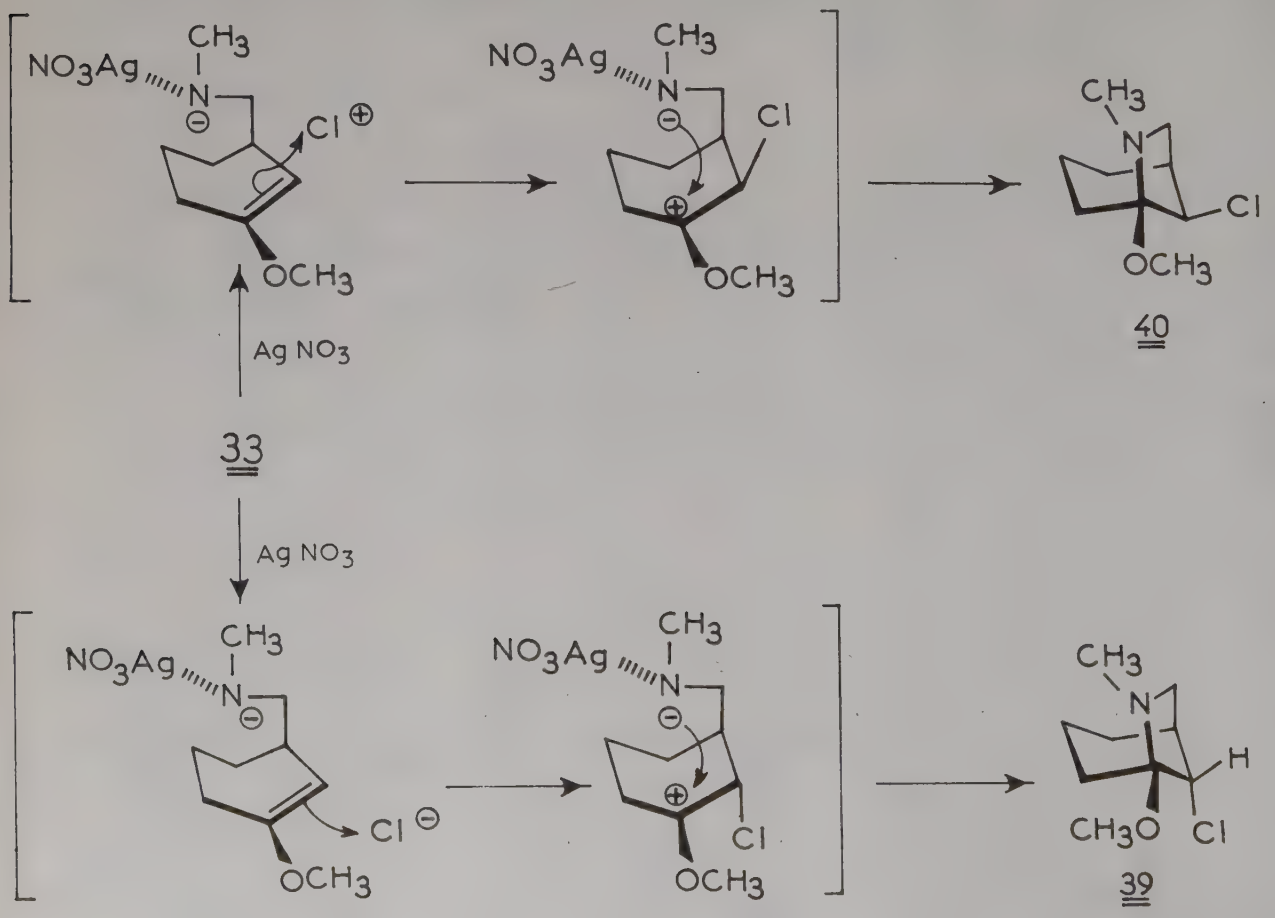
Cependant, il est évident que la formation de 55, donc d'un cycle à quatre chaînons, nécessite une énergie relativement élevée, et il se peut que, bien que l'ion carbonium 55 soit stabilisé, il y ait formation préférentielle de 56, moins tendu, pour donner 39 et 40. Le composé 40 pourrait être obtenu de façon concertée et 39 par l'intermédiaire d'une paire d'ions très intime.

Afin de résoudre ce problème, il faudrait connaitre les énergies réelles des deux intermédiaires 55 et 56 incriminés. Cependant, un autre mécanisme peut rendre compte des résultats obtenus lors de la cyclisation de 33.

b) Mécanisme par ion Cl^+ :

Si l'on suppose que le nitrate d'argent, agissant comme acide de LEWIS, se complexe avec l'atome d'azote plutôt qu'avec l'atome de chlore, cela pourrait faciliter la formation d'un ion Cl^+.

L'addition de cet ion Cl^+ à la double liaison de l'éther d'énol, de façon non concertée, pourrait alors se faire d'un côté ou de l'autre de la molécule et donc donner soit 39 (addition trans) soit 40 (addition cis).

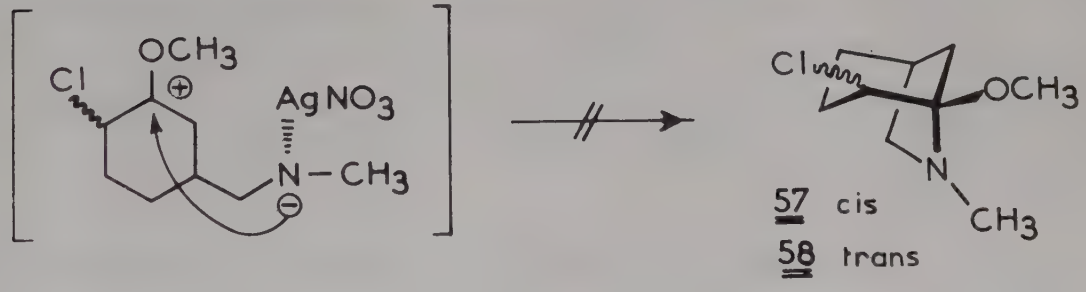


Par contre, un mécanisme concerté tel que celui invoqué par HOBSON et RIDDELL (97) provoquerait la formation du seul isomère cis 40.

40

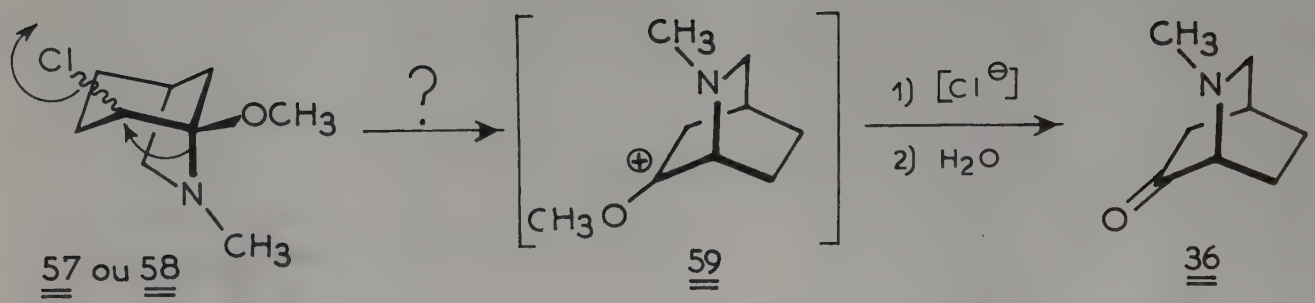
- Cyclisation de 50.

En ce qui concerne la cyclisation de la chloramine 50, nous voyons que l'intervention de ce même mécanisme mènerait à la formation des dérivés chlorés 57 et 58 qui ne sont pas observés, et expliquerait difficilement l'obtention exclusive de 36.



57 cis
58 trans

Une façon d'interpréter ce fait serait d'admettre une solvolyse immédiate, dans le milieu, des composés 57 et 58. Par transposition de squelette ces composés donneraient alors un carbocation intermédiaire stable tel 59, puis par transfert de chlore et hydrolyse du chloroéther obtenu l'aminocétone 36.



57 ou 58 — 59 — 36

c) Conclusion :

Pour l'instant, et bien que la voie faisant intervenir un ion nitrénium nous paraisse la plus vraisemblable, il ne nous est pas possible de définir le mécanisme exact de ces réactions qui est vraisemblablement plus complexe (il s'agit d'une réaction en phase hétérogène, et il faudrait tenir compte aussi de la complexation possible de la double liaison avec le nitrate d'argent) ni d'expliquer de façon valable la stéréospécificité observée (ou son absence).

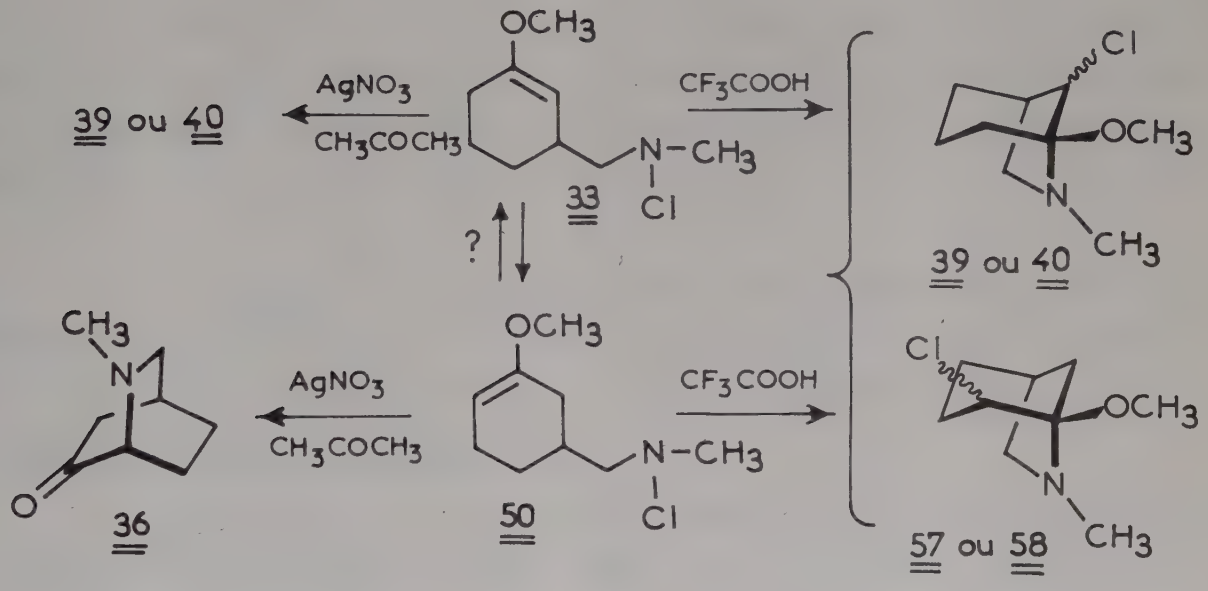
Par rapport aux travaux décrits par GASSMAN et collaborateurs (73,77), le problème est compliqué par la nature particulière de la double liaison (éther d'énol). Nous continuerons l'étude de ces réactions en retenant que les rôles du catalyseur et du solvant y sont primordiaux.

Rappelons que nous avions entrepris ce travail afin de préparer de façon indépendante et avec des rendements plus intéressants les chlorures 39 et 40. Ce but a été atteint puisque, à partir de l'amine 32, nous obtenons 39 à raison de 23 % (au lieu de 4,8 %) et 40 à raison de 13 % (au lieu de 2,4 %).

Cette cyclisation apporte aussi une preuve supplémentaire en ce qui concerne les structures de 39 et 40.

En effet, le fait que, lors de la cyclisation de 33 par le nitrate d'argent, nous n'obtenions pas l'aminocétone 36, prouve que 33 n'est pas équilibré en 50 (puisque, dans ces conditions, 50 donne 36). Donc les chlorures 39 et 40 sont bien obtenus à partir du composé 33 possédant la double liaison en 1-2.

Ceci exclu pour ces composés des structures telles 57 ou 58 que l'on aurait pu éventuellement leur attribuer (lors de la cyclisation dans l'acide trifluoracétique) s'ils résultaient d'une addition sur le composé 50 (équilibration en milieu acide).



D/ CONFIRMATION DES STRUCTURES DE 43 ET 45.

Nous n'avons pas étudié de voies de synthèse indépendantes pour l'amide 43 que nous obtiendrons avec de bien meilleurs rendements dans la suite de ce travail (chapitre suivant) ni pour l'alcool 45 dont la structure nous parait parfaitement définie d'après celle du chlorure 39.

E/ CONCLUSION.

Dans ce chapitre, nous avons décrit des voies de synthèse indépendantes permettant d'obtenir, avec de meilleurs rendements,

les molécules 36, 38, 39 et 40 décrites précédemment.

Ceci nous a, en outre, permis de confirmer dans une certaine mesure les structures proposées pour ces composés et, aussi, d'entreprendre l'étude de réactions nouvelles qui donnent actuellement de bons résultats.

Il nous reste maintenant à essayer de définir le mécanisme mis en jeu lors de la cyclisation du N-chloro, N-méthyl, méthylamino-3, méthoxy-1, cyclohexène 33 dans l'acide trifluoracétique.

C H A P I T R E V

DISCUSSION DE CES RESULTATS. MECANISMES DES REACTIONS.

Après avoir établi les structures (tableau III) des molécules obtenues par cyclisation de la chloramine 33 dans les conditions de la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG (71), nous avons cherché à définir le (ou les) mécanismes ayant présidé à leur formation.

La connaissance de ces mécanismes pouvait en effet nous permettre, par la suite, d'orienter nos réactions et de les appliquer à des substrats différents ou plus complexes.

A/ NATURE DU MECANISME MIS EN JEU.

Nous avons vu au premier chapitre qu'une chloramine éthylénique, placée en milieu acide, peut en principe évoluer selon deux types de processus :

- Un processus radicalaire
  - a) addition sur la double liaison
  - b) transposition radicalaire (H.L.F.)
- Un processus ionique

Il est donc possible que certaines des molécules que nous avons obtenues soient formées par voie ionique, alors que d'autres résulteraient d'un mécanisme radicalaire.

Afin de différencier ces composés, nous avons sousmis la chloramine 33 :

a) à des conditions favorisant la voie ionique

b) à des conditions favorisant la voie radicalaire

Dans le cas, par exemple, des conditions favorisant le processus radicalaire, les produits ioniques de la réaction devraient disparaitre ou du moins être obtenus dans des proportions moindres (s'il y a compétition entre ces deux processus). Le même raisonnement sera valable lorsque la voie ionique sera favorisée.

a) Conditions favorisant la voie ionique.

Afin de minimiser la possibilité d'intervention des mécanismes radicalaires (H.L.F. ou addition), nous avons traité la chloramine 33 par l'acide trifluoracétique (en maintenant la température du mélange à environ 5°) mais en supprimant toutefois :

- l'irradiation par la lumière ultraviolette, c'est-à-dire l'initiateur de radicaux.
- le balayage du milieu réactionnel par un courant d'azote, ce qui revient à laisser de l'oxygène (servant d'inhibiteur de radicaux) (59,70) dissous dans le solvant.

D'autre part, nous avons suivi l'évolution de la réaction par un dosage iodométrique de la chloramine (116) schématisé par les équations :

$$R_2N-Cl + H^{\oplus} \longrightarrow R_2NH + Cl^{\oplus}$$

$$Cl^{\oplus} + 2I^{\ominus} \longrightarrow Cl^{\ominus} + I_2$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

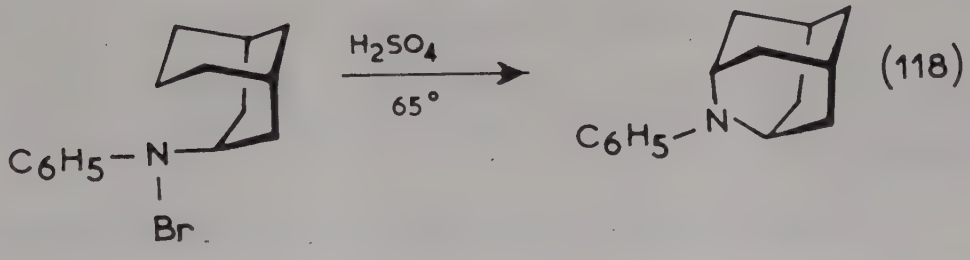
Les résultats de cette étude sont les suivants :

- La chloramine disparait de façon pratiquement totale dès son mélange avec l'acide trifluoracétique.
- Les produits obtenus sont les mêmes que ceux obtenus avec irradiation sous atmosphère d'azote, et ceci dans des proportions sensiblement identiques.

Ces résultats nous incitent à éliminer l'hypothèse de l'intervention d'un processus radicalaire, et donc à admettre un mécanisme essentiellement ionique pour expliquer la formation des différents produits obtenus.

Il ne nous est cependant pas possible d'exclure de façon absolument certaine l'intervention partielle d'un mécanisme radicalaire.

En effet, si l'homolyse de la liaison N-X (X-Cl ou Br) des N-haloamines est en général provoquée par des sels métalliques (46,61) ou par la lumière ultraviolette (68,72), elle peut aussi l'être de façon thermique (117), ce qui a été utilisé récemment par RASSAT et collaborateurs (118) pour effectuer la synthèse d'un système azatricyclique.



(118)

Or, comme nous l'avons déjà souligné, la dissolution de la chloramine 33 dans l'acide trifluoracétique est extrêmement exothermique. Il est donc possible que la température au point de contact des deux produits soit suffisamment élevée pour provoquer la rupture homolytique de la liaison N-Cl et donc permettre l'intervention d'un mécanisme radicalaire.

Afin de lever cette ambiguité, nous avons traité 33 dans des conditions favorisant ce dernier type de processus.

b) Conditions favorisant la voie radicalaire.

Nous avons employé pour cela les conditions mises au point par NEALE (46) d'une part, par SURZUR et STELLA (59) d'autre part (chapitre I).

1) Cyclisation de la chloramine 33 selon la méthode de NEALE :

La chloramine est additionnée goutte à goutte dans l'acide trifluoracétique purgé à l'azote R, contenant une quantité équimoléculaire (ou catalytique), de sulfate ferreux. Cette méthode a été utilisée entre autres par SURZUR et TORDO pour effectuer l'annélation d'amines éthyléniques linéaires (119).

Après traitement habituel (traitement basique, extraction, distillation), le produit brut est examiné par CPV, ce qui indique la présence de tous les composés obtenus précédemment, mais ceci dans des proportions différentes.

Ainsi, l'amide 43 représente maintenant 45 % du mélange (au lieu de 5 %) alors que les proportions relatives des autres molécules ne varient pratiquement pas (voir tableau III page 71 et tableau IV page 95).

2) Cyclisation de la chloramine 33 selon la méthode de SURZUR et STELLA :

Une solution de chloramine 33 dans le tertiobutanol, contenant $TiCl_4$, est soigneusement purgé à l'azote R, puis on ajoute lentement une solution de $TiCl_3$. Après extraction habituelle, les produits de réaction sont examinés en CPV ce qui met en évidence la formation d'environ 10 % de 42 (proportions variables de 0 à 20 % suivant les manipulations) 18 % de 36, 22 % de 39 et 50 % de 43 (voir tableau IV).

Les résultats sont identiques si l'on utilise comme solvant un mélange acide acétique-eau (59), mais il se forme aussi 2 à 3 % d'aminoéther 38.

c) Conclusions.

Comparons sur le tableau IV, (page 95) , les divers résultats obtenus, pour la cyclisation de la chloramine 33, en fonction des conditions expérimentales. Dans ce tableau, les pourcentages indiqués correspondent à des proportions, le rendement global de la réaction étant, dans tous les cas examinés, égal à environ 20 à 25 %.

Le fait essentiel qui ressort de ce tableau est la forte augmentation du pourcentage de l'amide 43 lorsque les conditions employées favorisent les processus radicalaires (H.L.F. ou addition)

La variation en proportion des dérivés 39, 40 et 45 proviennent à notre avis de la stéréochimie propre à chaque réaction et ne constituent pas un critère exploitable en terme de "nature" du mécanisme.

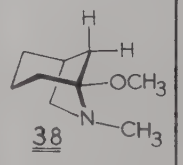
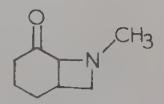
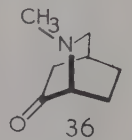
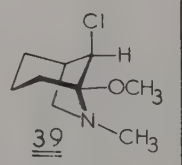
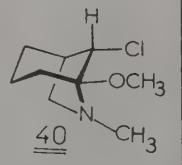
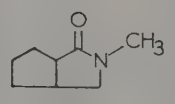
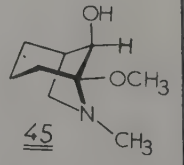
Nous tirons de cette étude les conclusions suivantes :

- L'amide 43 est très probablement obtenu selon un processus radicalaire.
- L'abscence de 43 (ou sa présence en faibles proportions) implique vraisemblablement la prédominence d'un mécanisme ionique, ce qui est le cas des conditions I et II (tableau IV).
- Nous ne pouvons pas trancher en ce qui concerne le mécanisme d'obtention des produits autres que 43 (36, 39 et 40)dans les expériences III, IV et V qui, comme nous allons le voir, peuvent résulter soit d'un processus ionique compétitif, soit d'une réaction radicalaire.

B/ MECANISMES PROPOSES.

Nous allons essayer de proposer les différents mécanismes qui, en accord avec les nombreux résultats décrits dans la littérature pour les oléfines simples,peuvent nous permettre d'expliquer l'obtention des divers produits que nous avons obtenus et dont nous avons déterminé la structure.

TABLEAU IV

CONDITIONS EXPERIMENTALES	 38	 42	 36	 39	 40	 43	 45
I/ $CF_3COOH/h\nu$	2%	variable	25%	24%	12%	5%	10%
II/ CF_3COOH	2%	"	25%	24%	12%	5%	10%
III/ CF_3COOH/Fe^{++}	1%	"	13%	12%	7%	45%	15%
IV/ $tBuOH/Ti^{3+}/Ti^{4+}$	0%	"	18%	22%	0%	50%	0%
V/ $CH_3COOH/H_2O/Ti^{3+}/Ti^{4+}$	2%	"	23%	20%	0%	50%	0%

Il nous faut cependant souligner que pratiquement rien n'est décrit dans la littérature en ce qui concerne la réaction des éthers d'énols avec les radicaux aminés, et qu'il est probable que le caractère particulier de cette double liaison modifie fortement la réactivité de l'ensemble "radical aminé-substrat". En particulier, son caractère nucléophile ne peut que faciliter l'addition des radicaux aminés (protonés ou non) qui, eux, sont électrophiles (46, 131).

Nous allons étudier tout d'abord les mécanismes faisant intervenir un processus radicalaire.

I/ Mécanismes radicalaires.

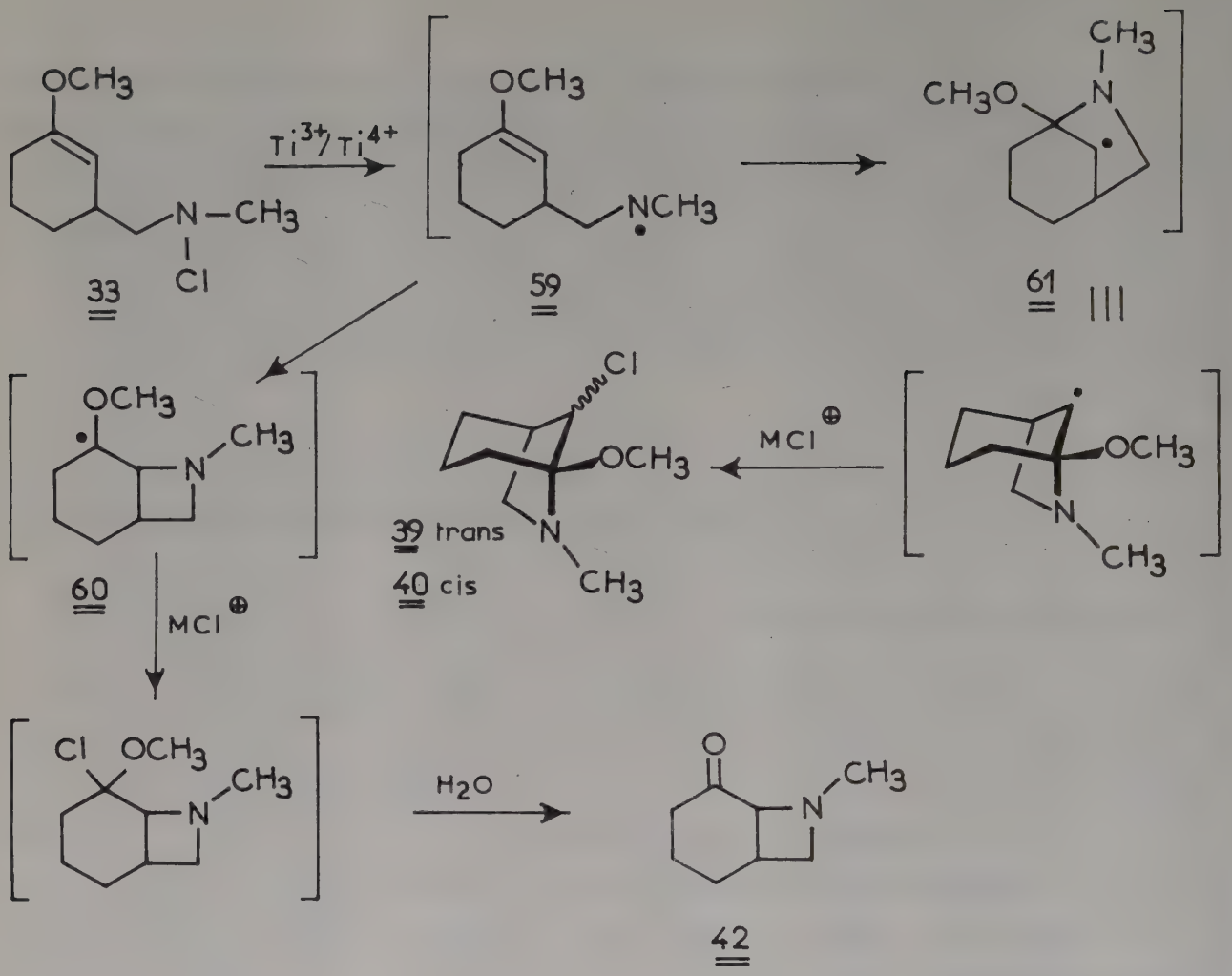
Dans les expériencesIII, IV et V (tableau IV) les produits 36, 39, 40, 42 et 43 peuvent être formés suivant un processus radicalaire que nous allons essayer de préciser.

a) Obtention de 39, 40 et 42.

Un même mécanisme (addition sur la double liaison placée en position 1-2), permet d'expliquer l'obtention des composés 39, 40 et 42 au cours des expériences III, IV et V.

Dans le cas de l'expérience IV, par exemple (tBuOH, $TiCl_3$, $TiCl_4$) l'étape initiale de la réaction doit être la formation du radical amino 59 qui peut évoluer par addition sur la double liaison de l'éther d'énol (voir chapitre II). Cette addition permet d'expliquer de façon satisfaisante l'obtention des produits 39, 40 et 42.

En effet, le radical amino 59 (fortement électrophile) peut s'additionner soit sur l'une, soit sur l'autre extrémité de la double liaison (nucléophile) pour donner respectivement les radicaux 60 ou 61. Par transfert d'un atome de chlore (transfert de coordinat), 60 mène à un chloroether hydrolysé en 42, alors que 61 donne 39 ou (et) 40 (addition de chlore qui peut être stéréospécifique dans certains cas).



La formation du radical secondaire 61 bien qu'*a priori* surprenante (radical secondaire moins stable que le radical tertiaire 60) serait favorisée en partie par l'obtention d'un système moins tendu (formation d'un cycle à 4 chaînons dans 60). Ce genre de phénomène a été observé par JULIA (66), ainsi que par SURZUR et collaborateurs (59,60), qui expliquent la formation d'un radical primaire de préférence à celle d'un radical secondaire plus stable par un contrôle cinétique de l'approche des centres réactifs (argument stérique).

Pourtant il nous faut souligner que le radical 60 est vraisemblablement stabilisé par la présence en position α d'un atome d'oxygène. En effet, de très nombreux travaux ont conduit à admettre que les radicaux placés en α d'un hétéroatome (S , O, N, halogènes) sont stabilisés par celui-ci. Cette hypothèse a été proposée

en particulier sur la base de calculs théoriques (théorie de LINNETT d'études en spectroscopie RPE et de données thermochimiques et cinétiques (120-3). Notons cependant que, plus récemment, des auteurs tels OHNO et OHNISHI ont refuté ce résultat (124).

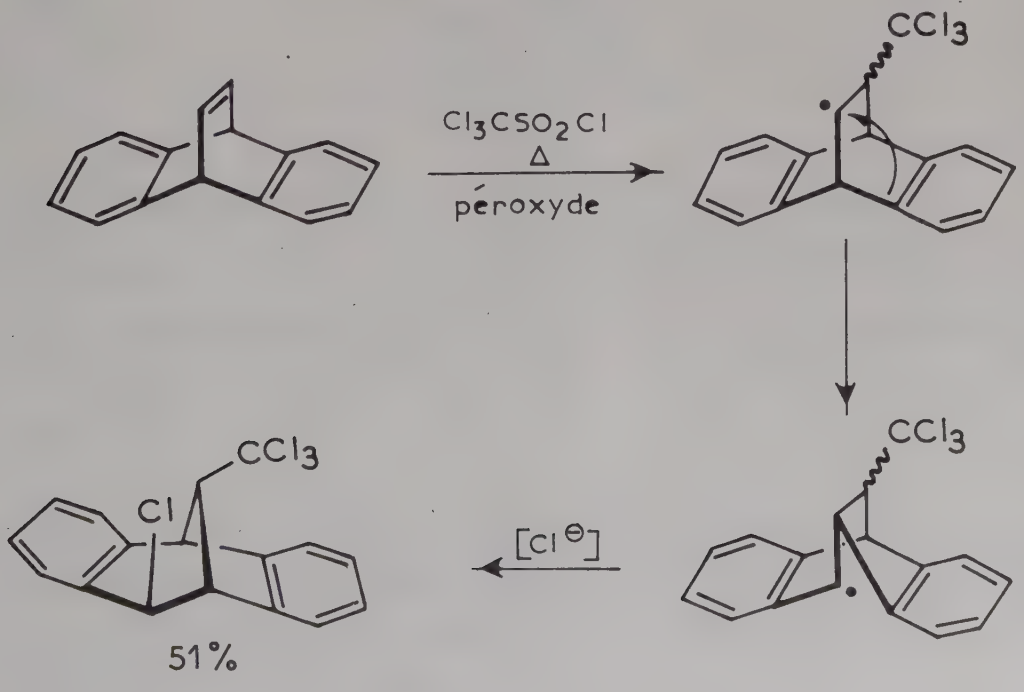
b) Obtention de 43.

Etant donné la structure (3,3,0) du squelette de 43, il nous faut, pour expliquer sa formation, faire intervenir un mécanisme impliquant une transposition de squelette.

D'autre part, nous avons vu que 43 ne devient le produit majeur (50 % au lieu de 5 %) que lorsque les conditions expérimentales favorisent les réactions radicalaires.

Il semble donc que 43 soit formé par une réaction de transposition radicalaire.

En fait, les transpositions de squelette suivant un processus radicalaire sont beaucoup moins fréquentes que les transpositions ioniques. Différents exemples de ce type sont pourtant signalés dans les revues de FRIEDLINA (125) et de WALLING (126). Citons celui, récent, d'un dérivé du dibenzobicyclo (2,2,2) octadiène qui se transpose en un système de squelette (3,2,1) selon, semble-t-il, ce type de mécanisme (127).

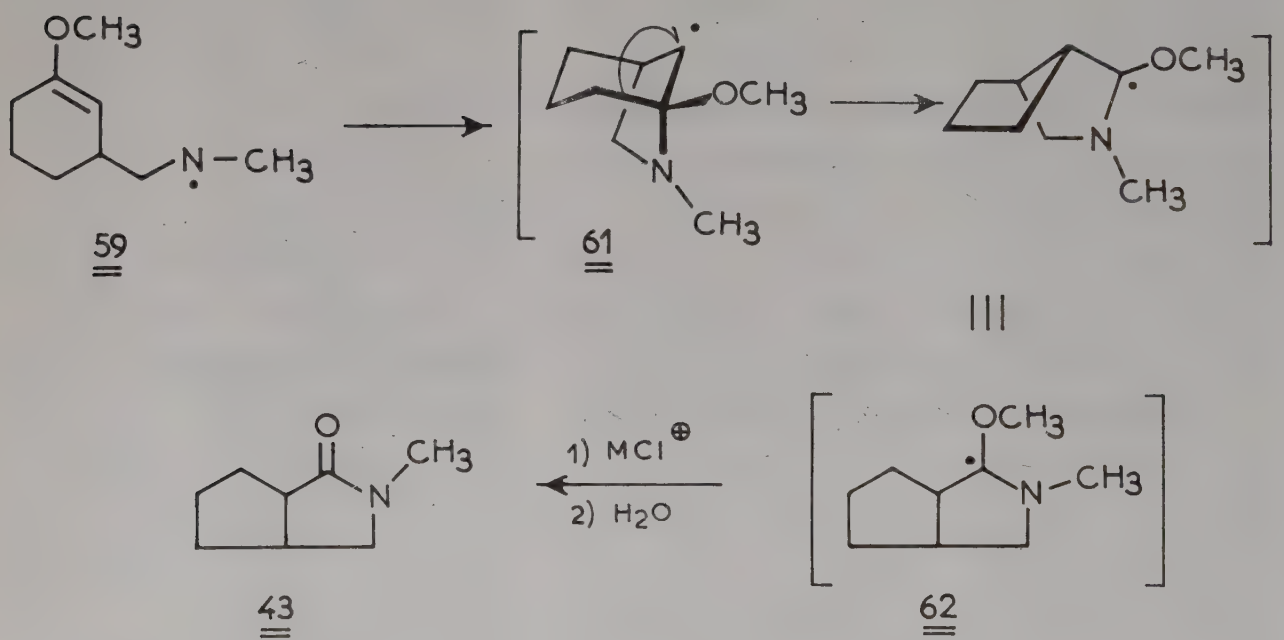


Il faut cependant souligner que ces différents exemples sont bien souvent discutés par les spécialistes et peuvent être interprétés de différentes façons.

Dans le cas qui nous intéresse, nous allons tout d'abord examiner cette possibilité, puis donner une autre interprétation qui pourrait, elle aussi, expliquer la formation de 43 de façon plausible par un mécanisme de transposition ionique.

- Mécanisme par transposition radicalaire.

Comme nous venons de le voir, le première étape de la réaction de 33 en présence d'un initiateur de radicaux (Δ, hν, Fe^{++}, Ti^{3+}) est la formation du radical amino complexé 59 (ou aminium en milieu protonant) qui peut évoluer par addition intramoléculaire sur la double liaison de l'éther d'énol pour donner 61.

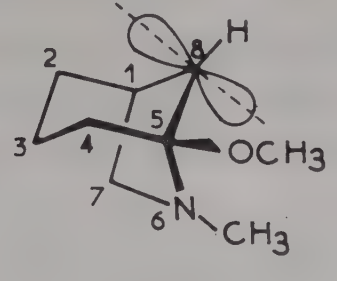


Il est possible alors que ce radical mène, par transposition, à l'intermédiaire 62 qui, par transfert de chlore suivi d'hydrolyse (115), donnerait l'amide 43.

Trois facteurs semblent favoriser particulièrement cette transposition :

- un facteur stérique :
L'hybridation sp^2 du carbone en 8 (qui porte le radical) provoque une augmentation de la tension puisque l'angle entre les liaisons C_1-C_8 et C_8-C_5 doit passer d'une valeur d'à peu près 97° (128) à environ 112° (129). Cette tension peut être relachée par l'ouverture du système contraint et en particulier par la rupture de la liaison C_4-C_5. Il y aura alors formation d'un cycle à cinq chaînons, ce qui semble être le cas dans la plupart des réactions de ce type (130).

- le contrôle stéréoélectronique favorable :
Plusieurs auteurs ont observé que, pour que la scission homolytique d'une liaison σ soit favorisée, il faut que celle-ci soit parallèle à l'orbitale p du radical situé sur l'atome voisin (131,133). Dans le cas de 61, l'examen des modèles moléculaires montre que cette exigence est assez bien remplie, puisque l'angle dièdre entre la liaison C_4-C_5 et l'orbitale p du radical en 8 est à peu près égal à 10°.



61

- la stabilisation éventuelle (voir page 97),par les effets conjugués des atomes d'azote et d'oxygène (120,121),du radical 62 obtenu après transposition.

Les trois facteurs que nous venons d'énumérer paraissent favoriser fortement une éventuelle transposition radicalaire, mais une explication faisant intervenir un processus ionique permet de rendre compte de l'obtention de 43 à partir de 33 tout en faisant intervenir une première étape radicalaire.

- Mécanisme par transposition ionique.

Nous avons vu (page 25) que la rupture homolytique de la liaisonN-Cl d'une N-chloramine était provoquée par des sels réducteurs et ceci selon l'équation :

$$R_2N-Cl + M^{\oplus} \longrightarrow R_2N\bullet + (MCl)^{\oplus}$$

ce qui est donc le cas dans les expériences III, IV et V du tableau IV (page 95).

Le complexe métallique ainsi formé peut donner lieu, en solution, aux réactions de dissociation suivantes :

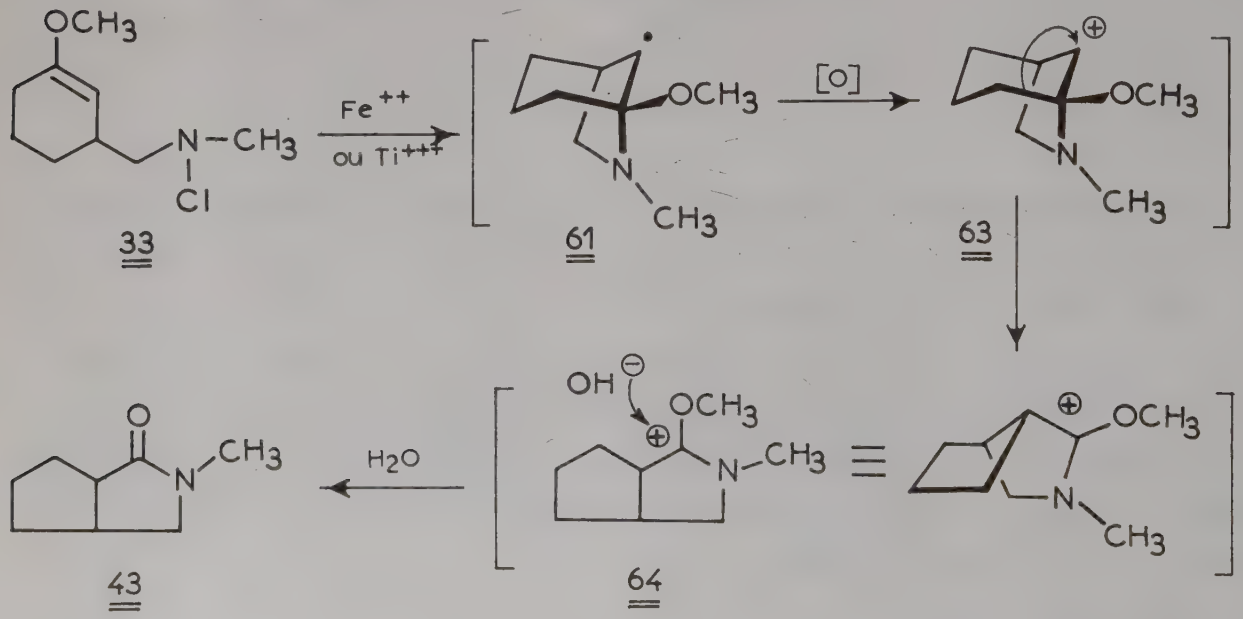
$$I)\ M^{++} + Cl^{\ominus} \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} (MCl)^{\oplus} \rightleftharpoons M^{\oplus} + Cl^{\bullet}$$

$$II)\ (MCl)^{\oplus} + Cl^{\ominus} \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} MCl_2$$

Or les espèces MCl_2 et MCl^+ sont capables d'oxyder les radicaux alcoyles (134) en carbocation, mais sont inertes vis-à-vis des radicaux amino qui, possédant un fort caractère électrophile, évoluent soit par addition sur une double liaison, soit par oxydation du sel métallique selon l'équation :

$$R_2N\bullet + M^{\oplus} \rightleftharpoons R_2N^{\ominus} + M^{++}$$

Il serait donc possible d'envisager l'oxydation du radical 61 en carbocation 63 lequel, par transposition ionique, mènerait à l'intermédiaire 64 hydrolysé en amide 43.



Là encore, la transposition serait favorisée par la diminution de la tension angulaire et par l'obtention du carbocation 64 stabilisé par résonance.

Il nous faut cependant remarquer que l'abscence de sels oxydants dans le milieu déplace les réactions I et II dans le sens 2, c'est-à-dire défavorise la formation des espèces susceptibles d'oxyder le radical carboné (134). Or dans l'expérience III (tableau IV) (CF_3COOH, $FeSO_4$), où nous ne mettons pas de sel oxydant, la proportion et le rendement de 43 sont pratiquement les mêmes que dans les expériences IV et V, ce qui semble aller à l'encontre de ce mécanisme ionique.

D'autre part, il nous faut remarquer que, lors de la cyclisation de la chloramine 33 en présence de nitrate d'argent (page 81) nous postulons le passage par le même carbocation 63, et que nous n'observons pas la formation de 43. Ceci peut se comprendre si l'on considère que dans ce cas, la réaction est concertée (obtention de l'isomère 40) ou passe par l'intermédiaire d'une paire d'ions très intime (obtention de 39) comme nous l'avons proposé.

Nous comptons poursuivre cette étude en traitant les chlorures 39 et 40 par différents agents réducteurs qui provoquent la rupture homolytique des liaisons C-Cl, comme par exemple, l'hydrure de tributylétain (135). Ceci devrait nous conduire au radical 61 par une voie différente.

Reste à savoir si, dans ces conditions, la réduction du radical obtenu aminoéther 38 ne sera pas plus rapide que son éventuelle transposition en 62 pour donner finalement l'amide 43.

c) Obtention de 36.

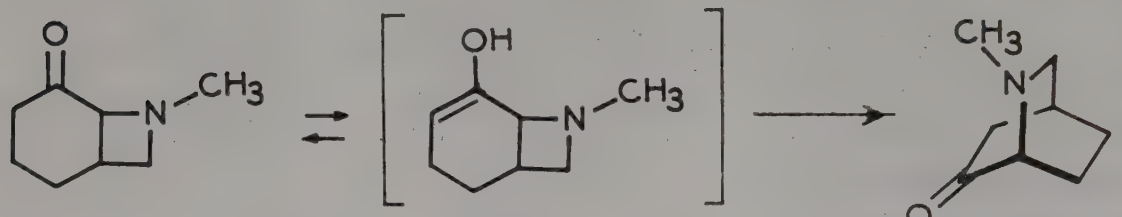
Toujours en ce qui concerne les mécanismes radicalaires, il nous reste à expliquer l'obtention de l'aminocétone 36, ce qui peut se faire de différentes façons. Nous allons d'abord essayer de déterminer les mécanismes que l'on peut invoquer en milieu neutre.

En milieu neutre

L'aminocétone 36 est obtenue dans les cyclisations IV et V du tableau IV (page 95) donc dans des solvants pas ou peu protonants, en présence toutefois d'une espèce métallique susceptible de complexer le radical aminé.

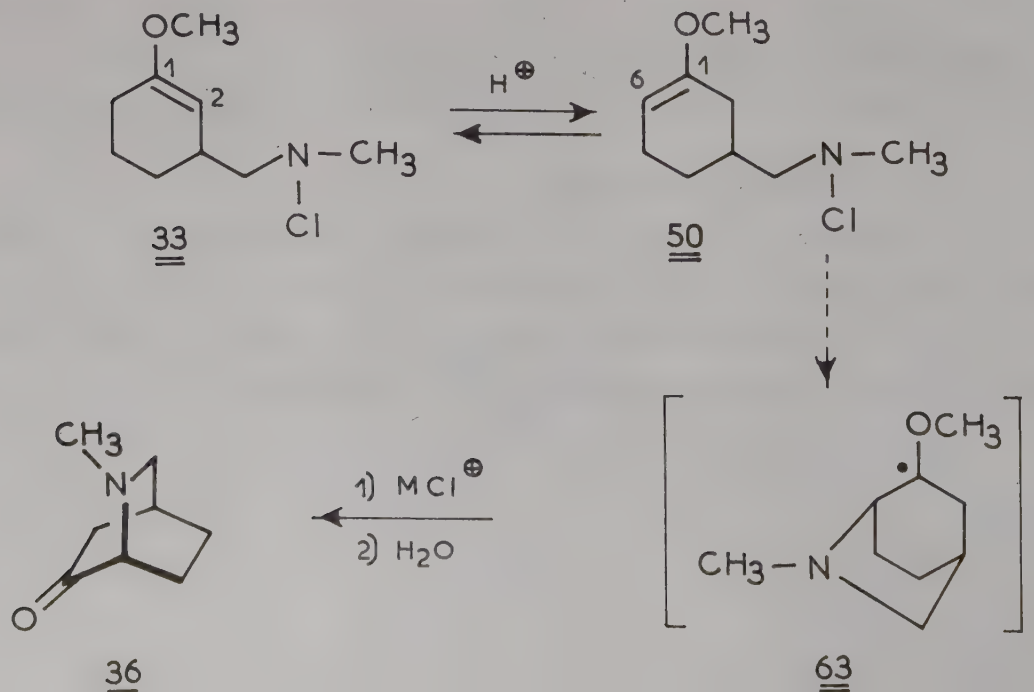
La formation de 36 peut, dans ces conditions, s'expliquer :

- Soit en faisant intervenir la transposition sigmatropique 1-3 suprafaciale de 42 (dont nous avons parlé au chapitre IV page 77) qui peut se faire avec inversion de configuration de l'atome d'azote (114).



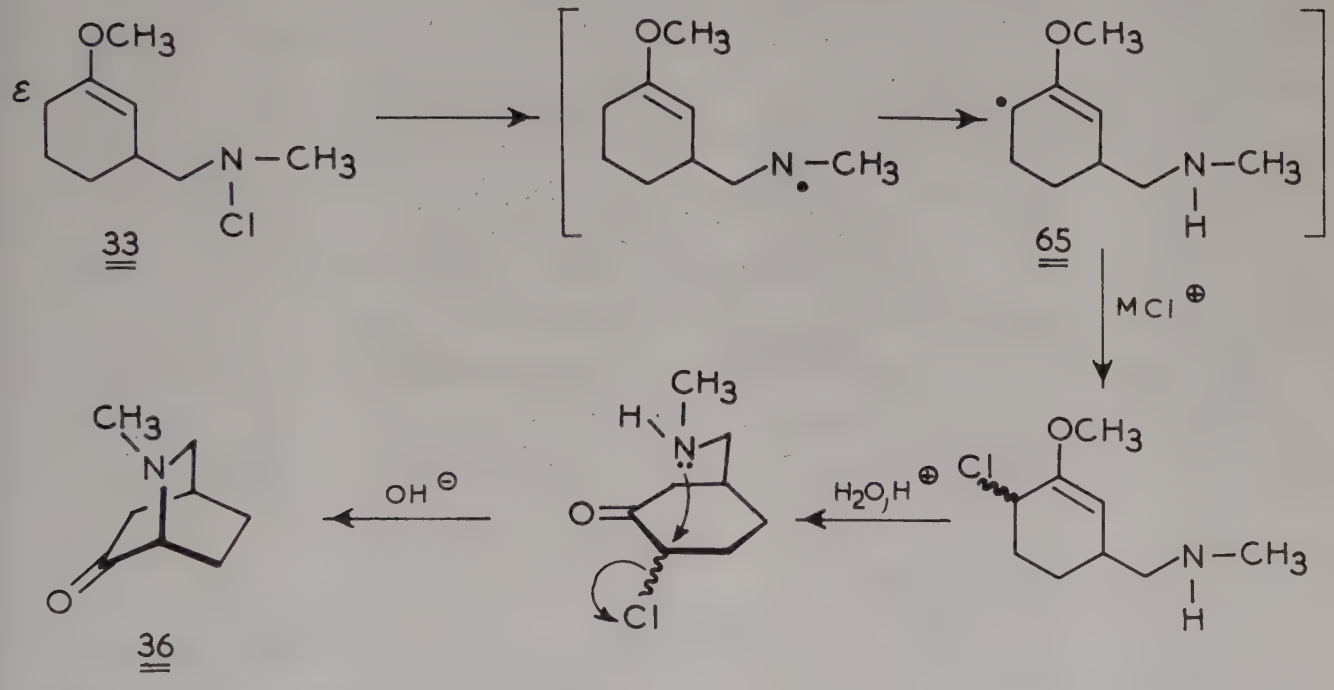
42 36

- Soit en admettant une équilibration de la double liaison entre les positions 1-2 et 1-6, qui permet de passer de 33 à 50 (page 78) (la solution $TiCl_3/TiCl_4$ tBOH est légèrement acide) suivie d'une addition du radical amino sur la double liaison pour donner exclusivement, vu la stabilité du radical carboné obtenu et l'absence de contraintes stériques importantes, le radical 63 qui mène à 36.



33 50 63 36

- Soit en faisant intervenir l'abstraction d'un hydrogène allylique (position ε) par le radical amino 59. Ce type de réaction a été décrit par différents auteurs et semble être particulièrement favorisé pour les radicaux amino neutres (136,137). On obtiendrait ainsi le radical allylique (donc stabilisé) 65 qui, par transfert d'un atome de chlore (transfert de coordinat) mènerait, après hydrolyse de la fonction éther d'énol et cyclisation en milieu basique, à l'aminocétone 36.

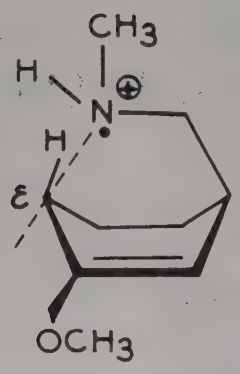


En milieu acide fort

Dans l'expérience III (tableau IV page 95) qui a lieu dans l'acide trifluoracétique, nous pouvons envisager l'intervention de ces trois mêmes mécanismes. En particulier, la troisième possibilité (abstraction d'hydrogène en position ε) peut être considérée comme une réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG.

Bien qu'en règle générale ces cyclisations aient lieu en position δ sur des substrats saturés (voir chapitre I), nous pouvons éventuellement envisager ici une cyclisation en position ε.

En effet, l'examen des modèles moléculaires de la chloramine 33 qui existe normalement sous une conformation croisée, montre que l'alignement des atomes C-H --- N (maximum de recouvrement des orbitales intéressées) peut être assez facilement réalisé pour l'hydrolyse en ε, lorsque le cycle adopte une conformation pseudo-bateau telle 64, ce qui par ailleurs ne semble pas introduire de contraintes stériques trop importantes. De plus, le radical intermédiaire 65 serait stabilisé du fait de sa nature allylique, ce qui, comme précédemment, introduirait un facteur électronique favorable au transfert de l'atome d'hydrogène en ε.



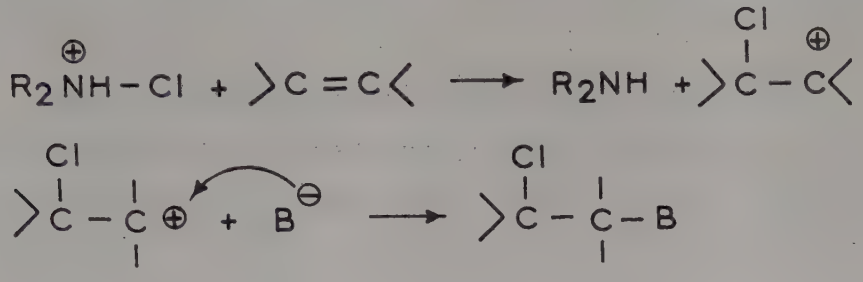
d) Conclusion.

L'obtention des différentes molécules isolées lors des expériences III, IV et V (tableau IV page 95) s'explique raisonnablement en faisant intervenir des mécanismes radicalaires, ce qui d'ailleurs n'exclu pas la formation de certaines d'entre elles par le mécanisme ionique qui doit intervenir dans les expériences I et II (tableau V).

II/ Mécanisme ionique.

La décomposition ionique d'une N-chloramine protonée est, nous l'avons vu au chapitre I, schématisée par la formation d'un ion Cl^+ (53), qui peut s'additionner de façon intra ou inter-

moléculaire sur une double liaison lorsqu'un substrat éthylénique est présent dans le milieu, ou lorsque la chloramine elle-même possède une double liaison. L'ion carbonium ainsi formé peut alors réagir avec une espèce nucléophile.

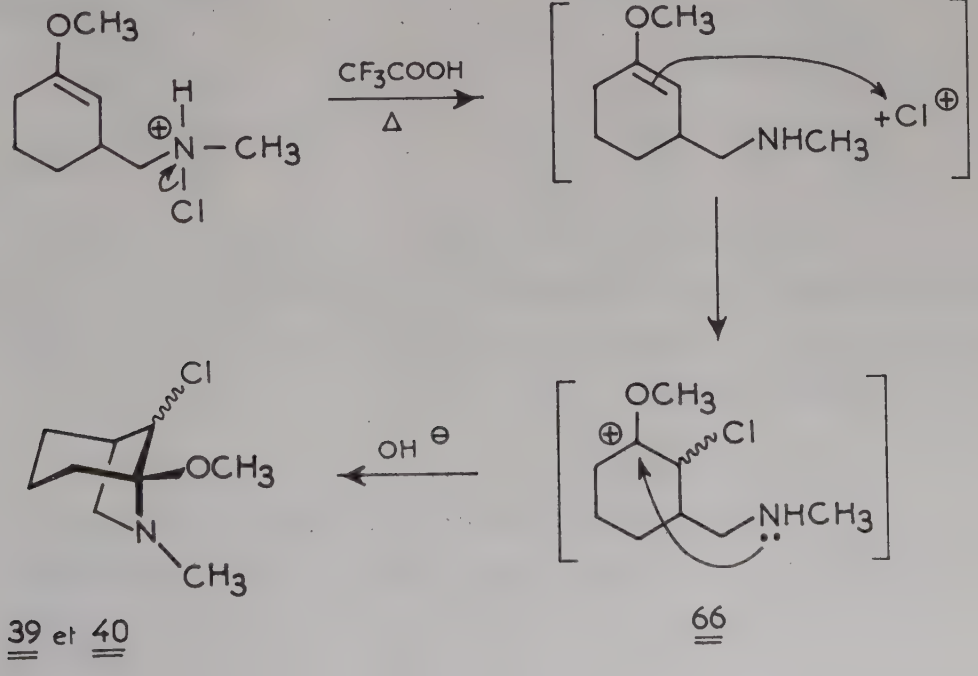


L'intermédiaire que nous obtenons à partir de la chloramine 33 est donc vraisemblablement le carbocation 66 qui peut évoluer par attaque :

- Soit de l'amine elle-même, tant que celle-ci n'est pas reprotonée (auquel cas elle ne serait plus nucléophile) (voie I)
- Soit d'une molécule de solvant (voie II)

Attaque par l'amine elle-même :

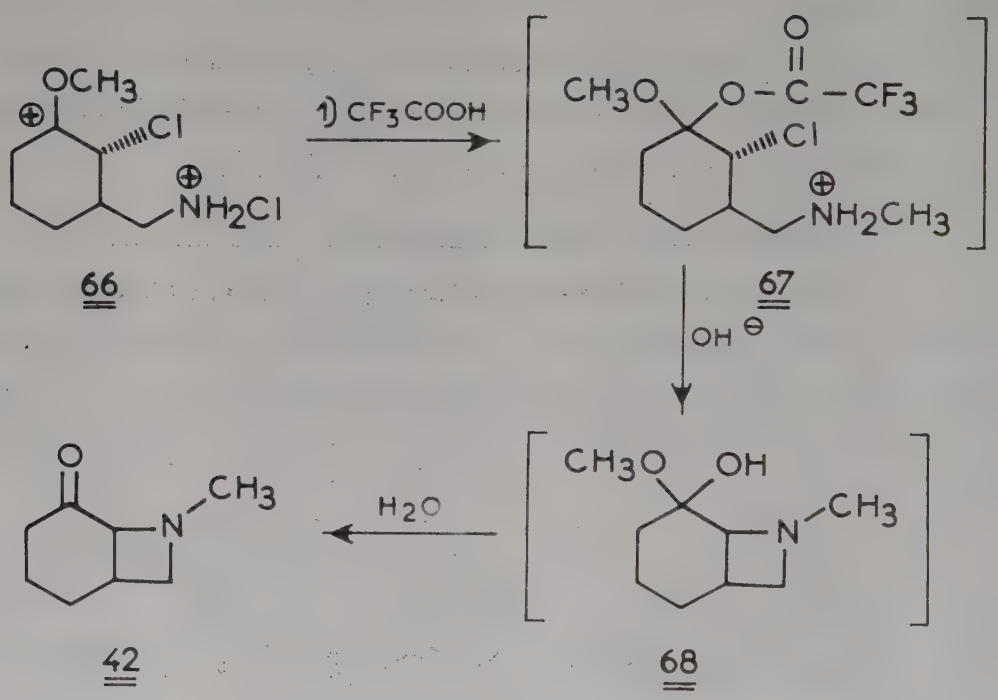
L'attaque intramoléculaire de l'ion carbonium par l'atome d'azote (dans 66) explique l'obtention des chlorures 39 et 40. Il faut, pour que cela soit possible, que l'amine ne soit pas protonée ce qui est acceptable si l'on se souvient que la réaction est



très exothermique et donc semble instantanée. On pourrait alors admettre que la vitesse de cyclisation est du même ordre de grandeur que celle de reprotonation de l'amine (libérée par départ de Cl^+) ou considérer un mécanisme concerté pour l'ensemble de cette séquence réactionnelle.

Attaque par une molécule de solvant.

Le carbocation 66 peut aussi être attaqué par une molécule de solvant ce qui mènerait au composé 67 qui, par traitement basique ultérieur, pourra subir simultanément la saponification de la fonction ester et la cyclisation en 68, hydrolysé en aminocétone 42.



66 67 42 68

Ces mécanismes permettent d'expliquer de façon satisfaisante l'obtention des dérivés 39, 40 et 42, mais ne permettent pas d'envisager la formation directe de la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36.

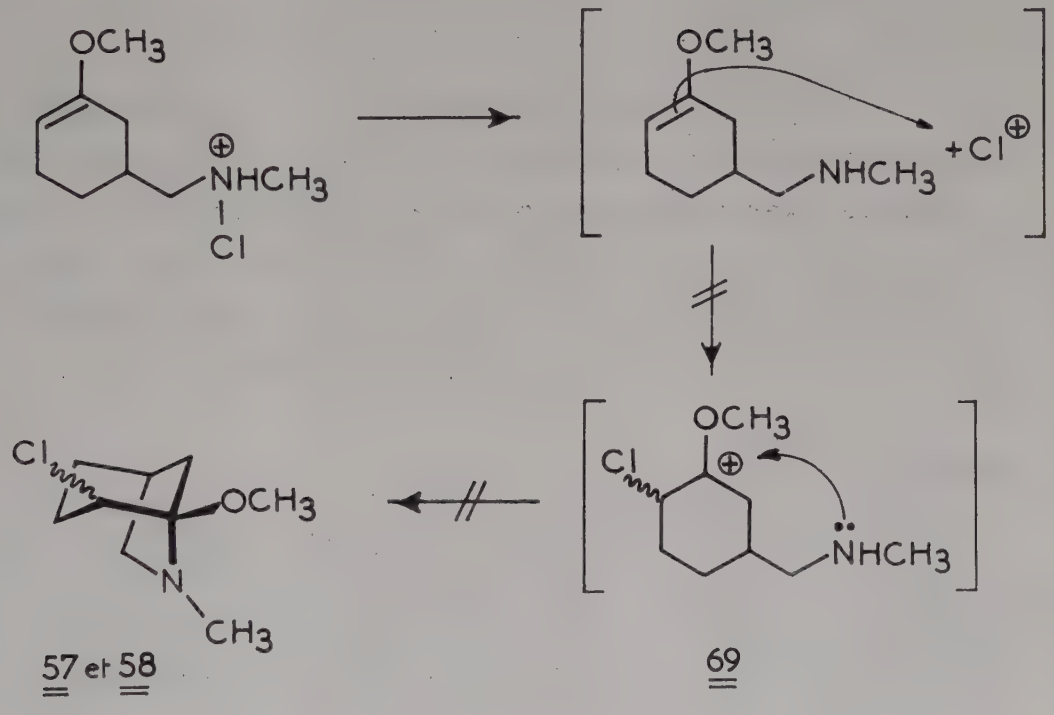
b) Obtention de 36.

Nous reprenons pour expliquer la formation de cette aminocétone dans des conditions ioniques les hypothèses formulées

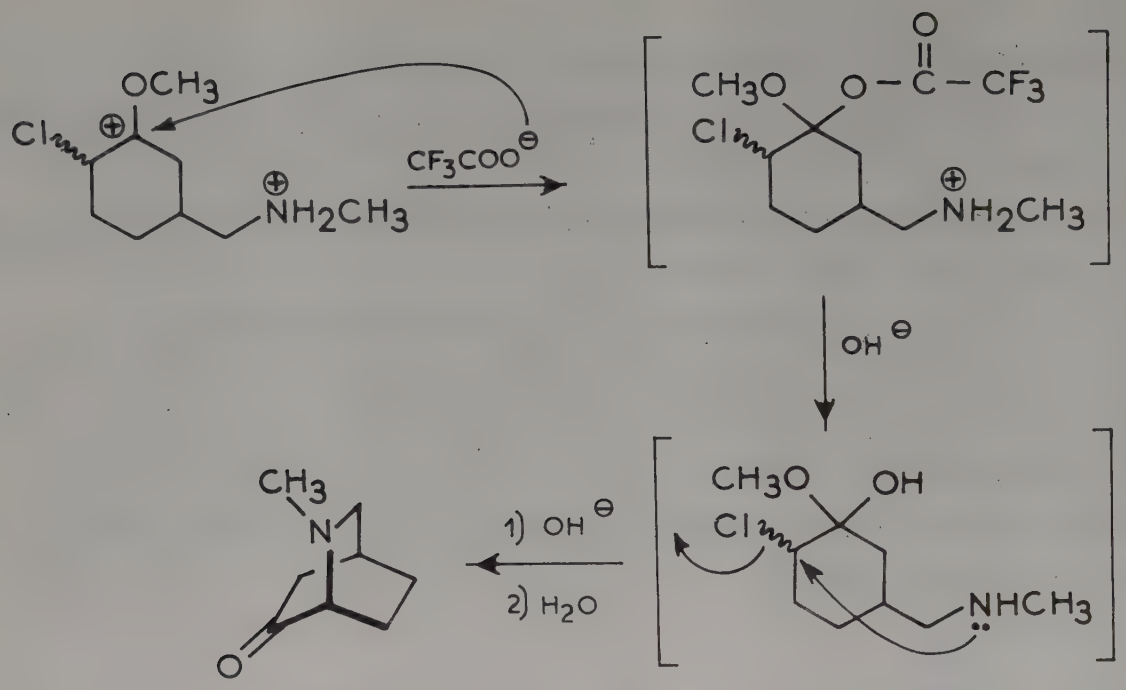
précédemment à ce sujet, à savoir :

- La transposition sigmatropique de 42 en 36 (réaction concertée)
- L'équilibration préalable de la double liaison dans l'éther d'énol 33 pour donner 50.

Dans cette dernière hypothèse et si nous appliquons à la chloramine 50 les mécanismes que nous venons de préciser pour la cyclisation de 33, nous devons envisager la formation préliminaire du carbocation 69. Celui-ci, par attaque intramoléculaire de la fonction amine devrait conduire aux composés chlorés 57 et 58, que nous n'observons pas.



Par contre l'attaque de 69 par une molécule de solvant, pourrait mener à 70 qui, par saponification et cyclisation (en milieu basique) donnerait l'aminocétone 36 effectivement obtenue.



En fait, nous ne disposons d'aucun argument permettant d'expliquer l'abscence des chlorures 57 et 58 et il semble donc que le dernier mécanisme soit le plus probable (attaque par une molécule de solvant). D'autre part, nous n'avons pas réussi pour l'instant à mettre en évidence la transposition sigmatropique de 42 en 46, ce qui est dû à la faible quantité de 42 obtenue et à sa réactivité.

C/ CONCLUSION.

Cette étude des mécanismes de cyclisation, que nous avons voulu aussi succinte que possible, met en évidence la grande complexité de cette question qui est due à la nature très particulière du substrat mis en jeu. Elle nous permet cependant de tirer les conclusions suivantes :

- L'amide bicyclique 43 est formée très vraisemblablement par une réaction d'addition d'un radical aminé sur la double liaison de l'éther d'énol et, peut être, par un processus de transposition radicalaire.

- La formation des composés 36, 39, 40 et 42 peut s'expliquer aussi bien par des réactions d'addition intramoléculaires ioniques que radicalaires. On peut invoquer séparément ou

simultanément ces mécanismes suivant les conditions expérimentales. Il semble cependant que ces deux processus soient en compétition lorsque les conditions favorisent le processus radicalaire, et que le mécanisme ionique prédomine très largement lorsque cela n'est pas le cas (seulement 5 % de 43)

- L'obtention de la cétone 36 nous oblige à proposer l'intervention de quatre mécanismes (réaction de H.L.F., transposition sigmatropique, addition radicalaire, cyclisation nucléophile) qu'il ne nous est pas possible, actuellement, de départager.

La complexité de ces réactions et de leur compréhension est due à la disposition particulière de la double liaison, aux propriétés intrinsèques de la fonction éther d'énol, et en particulier à la possibilité d'isomérisation de la double liaison entre les positions 1-2 et 1-6.

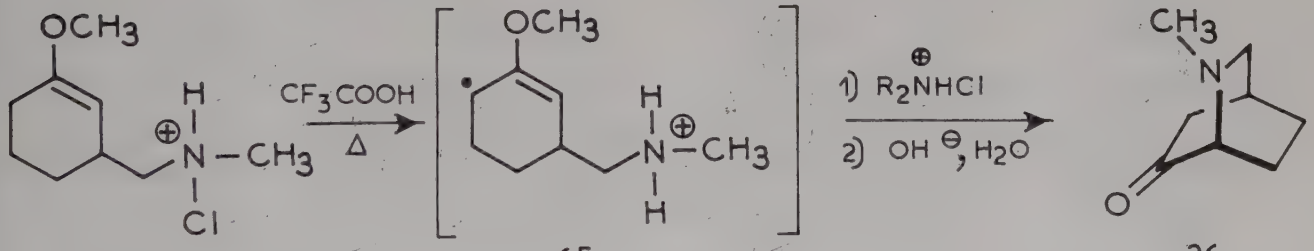
Afin d'éliminer de facteur, nous avons entrepris l'étude suivante relative à des molécules saturées.

C H A P I T R E VI

CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES DE CHLORAMINES POSSEDANT UNE FONCTION ETHYLENECETAL.

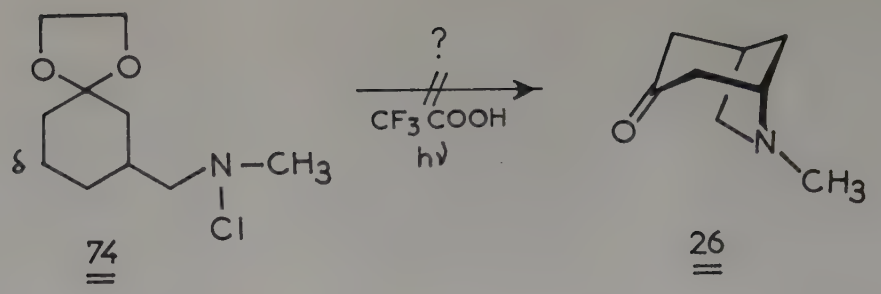
Nous venons de voir dans le chapitre précédent que l'un des mécanismes envisageables pour expliquer la formation de la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36 à partir de la chloramine 33 est celui de la réaction de HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG.

Celui-ci implique une cyclisation "anormale" en position ε (au lieu de δ normalement) mais ceci peut se justifier en considérant la stabilité du radical allylique obtenu de façon intermédiaire.



33 65 36

La suppression de ce facteur électronique donc de la double liaison devait, suivant ce raisonnement, orienter différemment la réaction et c'est pourquoi nous avons étudié la cyclisation de l'éthylènecétal 74 qui pouvait ainsi mener à l'aminocétone 26 connue (chapitre II) (par cyclisation en δ).



74 26

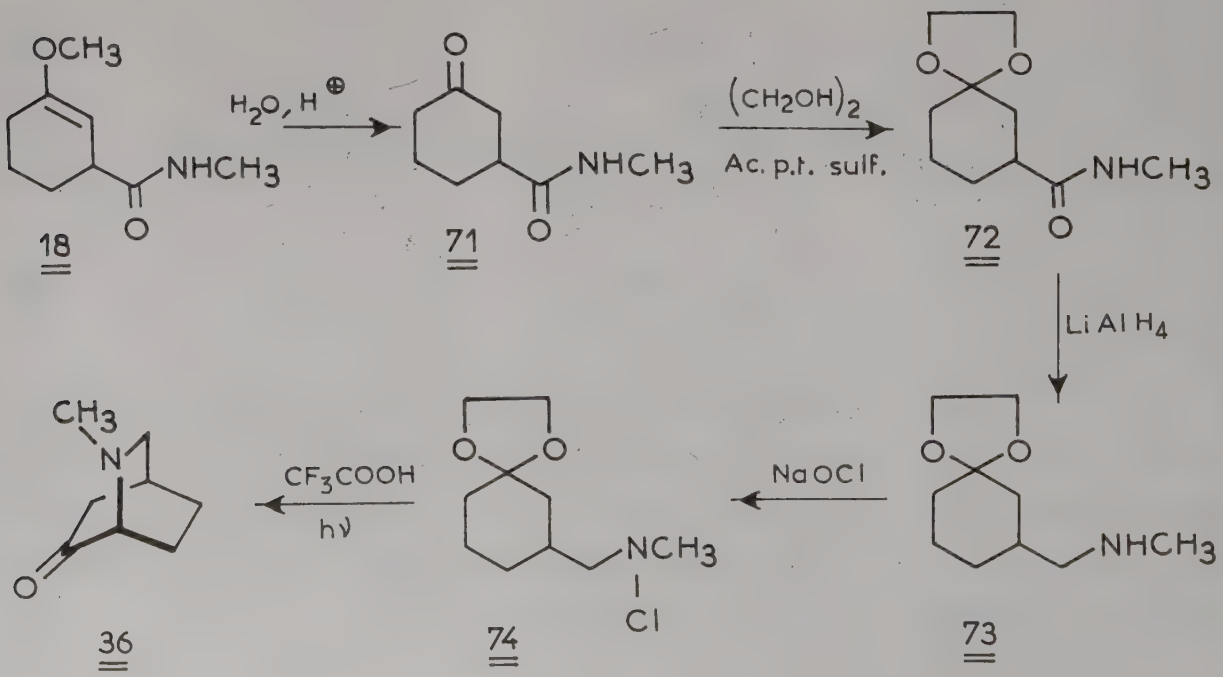
A/ ETUDE DE LA REACTION DE CYCLISATION DE 74

1) Préparation de l'éthylènecétal 74 (tableau V)

Nous avons préparé cet éthylènecétal à partir de l'amide 18 (obtenu par réduction de BIRCH de la N - méthyl, métaméthoxybenzamide) (chapitre II), dont l'hydrolyse acide donne la cétone 71. Cette cétone, traitée par l'éthylèneglycol dans le benzène en présence d'acide paratoluènesulfonique mène à l'éthylènecétal-amide 72 réduit en amine par réaction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium.

2) Cyclisation de la chloramine 74

La chloramine 74, obtenue de façon habituelle (NaOCl) est mise en solution dans l'acide trifluoracétique pur, purgé à l'azote R, et le mélange est irradié par la lumière ultraviolette. Le produit brut obtenu après extraction est distillé et soumis à l'analyse par chromatographie en phase gazeuse qui montre que le composant majoritaire (70 %) est la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36 (Rdt. global 5 %), et que la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26 n'est pas présente dans le milieu.

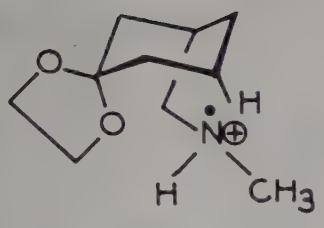


18 71 72 73 74 36

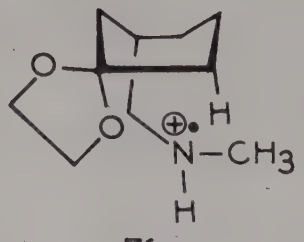
3) Discussion.

Ce résultat surprenant peut s'interpréter de différentes façons.

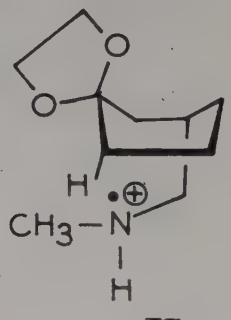
Il semble cependant qu'une réaction classique du type HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG soit à exclure. En effet, si l'on veut respecter l'alignement des atomes C-H --- N (70) lors du transfert d'hydrogène sur le radical aminium intermédiaire, il faut envisager un état de transition tel 75 dans lequel les interactions stériques 1-3 diaxiales semblent assez importantes. La condition relative au minimum d'interactions stériques semble donc ne pas être remplie, ce qui peut expliquer l'abscence de la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26.



75



76



77

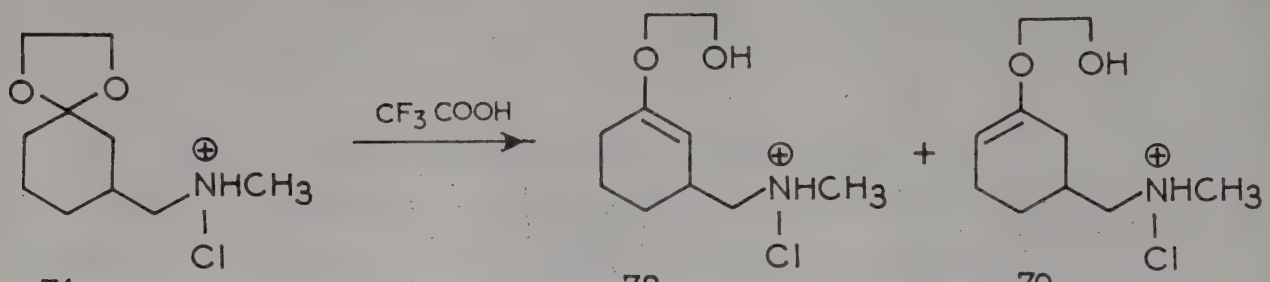
Le passage à la forme bateau du cyclohexane donne des états de transition comme 76 ou 77 et permet aussi l'alignement des atomes C-H --- N, ce qui expliquerait l'obtention de l'aminocétone 36. Cependant l'importance des interactions stériques qui existent dans de tels états nous a fait supposer qu'une autre forme d'activation et un autre mécanisme doivent intervenir.

C'est pourquoi nous avons effectué un dosage iodométrique de la chloramine 74 tout de suite après son mélange avec l'acide trifluoracétique et avant irradiation.

Ce dosage montre que la chloramine disparait presque instantanément, ce qui nous amène à éliminer l'intervention d'une réaction du type HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG puisque, là encore, la

cyclisation a lieu sans initiation radicalaire et en présence d'oxygène.

Afin d'expliquer la formation de 36 par voie ionique, nous admettons , avec MARQUET et collaborateurs (112) et avec WENKERT et collaborateurs (138),que l'acidité du milieu provoque l'ouverture de l'éthylènecétal 74 pour conduire aux intermédiaires 78 et (ou) 79, lesquels peuvent alors cycliser par un processus ionique de la même façon que leurs homologues O-méthylés 33 ou 50 pour donner 36.



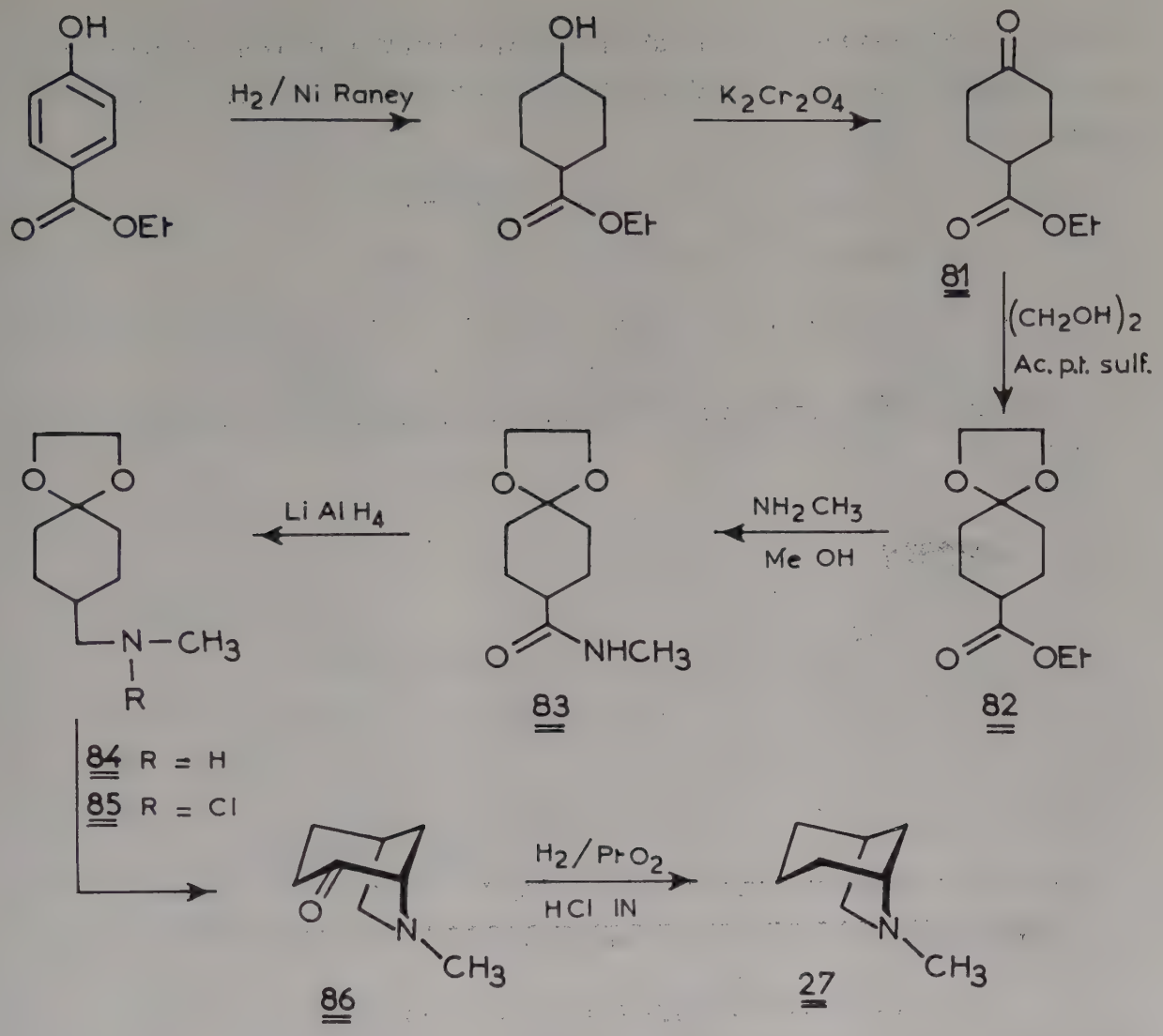
74 78 79

Remarquons en passant que des essais de cyclisation de la N-chloraminocétone correspondant à 74 ne donnent aucun résultat, ce qui montre que l'éthylènecétal joue à la fois le rôle de groupe protecteur et celui de groupement d'orientation par l'intermédiaire de sa forme ouverte.

B/ APPLICATION. SYNTHESE DE LA METHYL-6, AZA-6, BICYCLO (3,2,1) OCTANONE-4 86.

A la suite de ces résultats, nous avons essayé d'utiliser cette réaction pour l'obtention d'une autre molécule azabicyclique pontée, la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-4 86, dont une seule synthèse est décrite dans la littérature par DAVIES et collaborateurs (15) avec des rendements non précisés.

En traitant l'éthylènecétal 85 (tableau suivant) uniquement par l'acide trifluoracétique, nous devions, d'après le mécanisme que nous venons de proposer, obtenir l'aminocétone 86.



1) Préparation de l'éthylènecétal 85.

Nous préparons ce composé par hydrogénation du p-hydroxybenzoate d'éthyle qui donne le carboéthoxy-4, cyclohexanol 80, oxydé en 81 (8). L'éthylènecétal de cette cétone, traité avec de la méthylamine dans le méthanol donne l'amide correspondant 83 que nous réduisons par $LiAlH_4$ dans le THF.

Nous obtenons ainsi l'amine 84 dont la chloramine 85 est obtenue de façon quantitative par réaction avec une solution d'hypochlorite de sodium (1M).

2) Cyclisation de la chloramine 85.

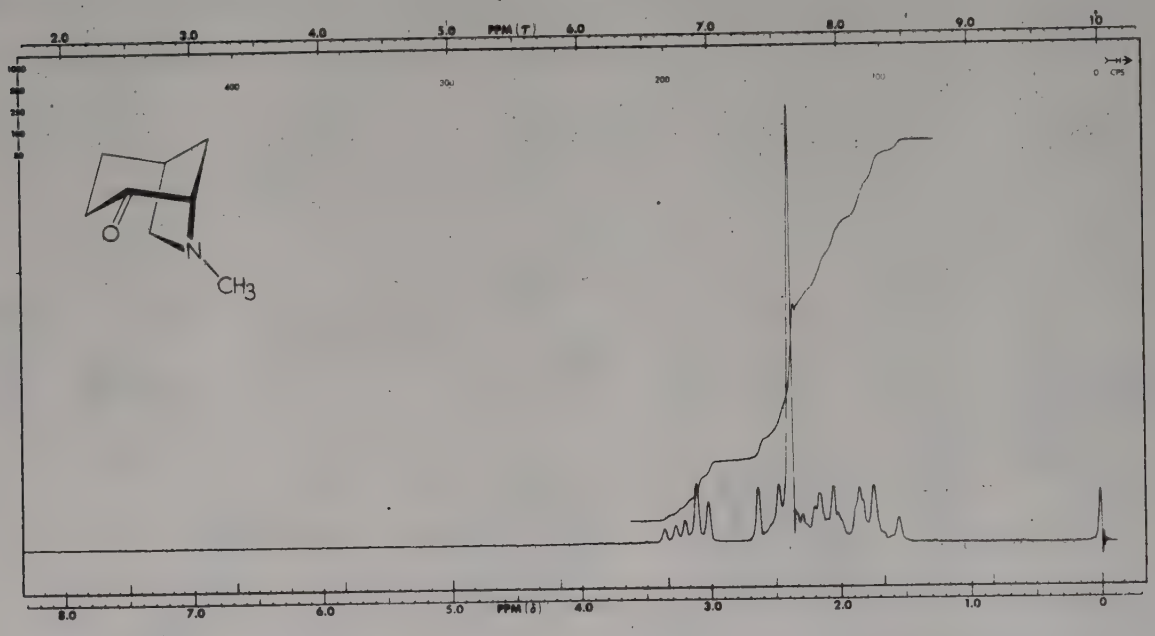
Cette chloramine est mise, goutte à goutte, en solution dans l'acide trifluoracétique (la dissolution n'est pas exothermique) puis l'acide est distillé et le résidu est traité en milieu

basique et extrait. On obtient par distillation du produit brut un liquide incolore (26 %) dont les caractéristiques sont les suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$: 1715 cm^{-1} $\nu(C=O)$

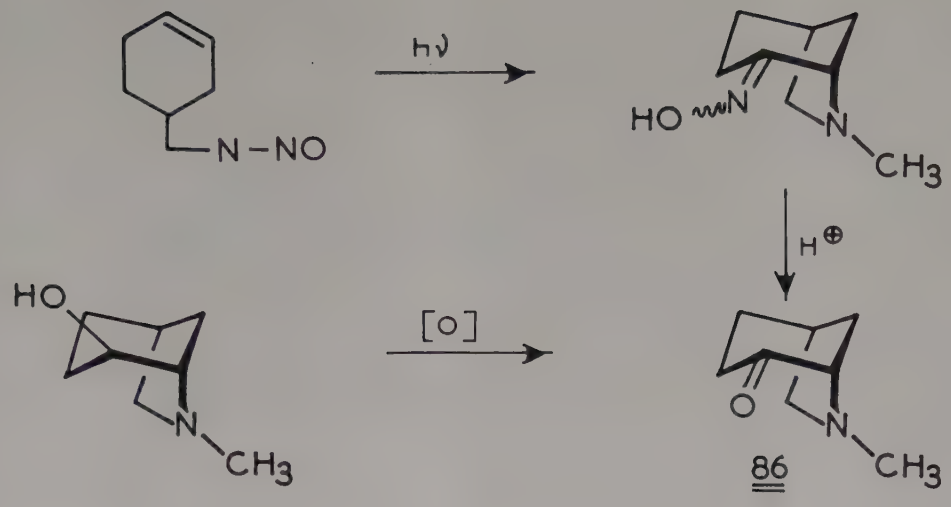
Masse : $M^+ = 139$ $C_8H_{13}NO$

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = entre 1,4 et 2,7 (8H) ; 2,38 (s, 3H) et 3,15 (m, 2H)



La structure 86 que nous proposons est en accord avec ces données et la nature du squelette est confirmée par l'hydrogénolyse de 86 (92) qui donne quantitativement la méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone 27 que nous avons préparée par une autre méthode (91).

Il est intéressant de noter que cette même cétone vient d'être obtenue par CHOW et collaborateurs (139) par photolyse de la nitrosamine 87 dans le méthanol (Rdt. non précisé) et que GASSMAN et collaborateurs (140) signalent son obtention par oxydation de l'alcool 88 correspondant.



86

C/ CONCLUSION.

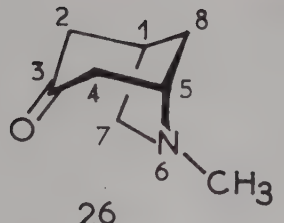
Contrairement à ce que nous avions prévu, la cyclisation de l'éthylènecétal 74 dans l'acide trifluoracétique n'a pas lieu en position δ (page 114). Ceci nous a conduits à imaginer un mécanisme ionique et à appliquer cette réaction à la synthèse de l'azabicyclooctanone 86 qui est obtenue ainsi par une voie simple et avec un rendement satisfaisant pour ce genre de composés (26 %).

C H A P I T R E VII

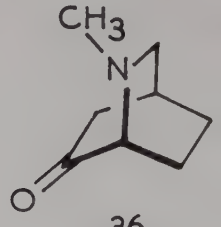
ETUDE SPECTROSCOPIQUE

Au cours de notre travail de synthèse, nous avons obtenu quatre aminocétones bicycliques pontées qui sont :

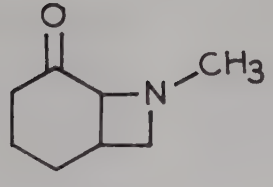
- La méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26
- La méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36
- La méthyl-8, aza-8, bicyclo (4,2,0) octanone-2 42
- La méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-4 86



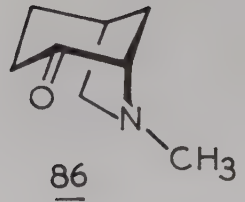
26



36



42



86

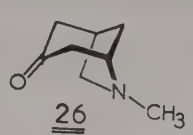
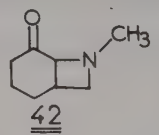
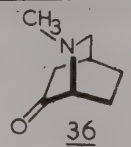
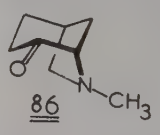
ainsi que plusieurs autres molécules azabicycliques pontées de structure (3,2,1) diversement substituées, mais possédant toutes l'atome d'azote en position 6.

Les spectres RMN de ces différents composés ont été présentés au cours de ce travil et nous n'en parlerons pas ici. Cependant, l'étude de ces molécules en spectroscopie IR, UV et en spectrométrie de masse nous ont conduits à quelques résultats dont nous nous proposons d'exposer les faits saillants.

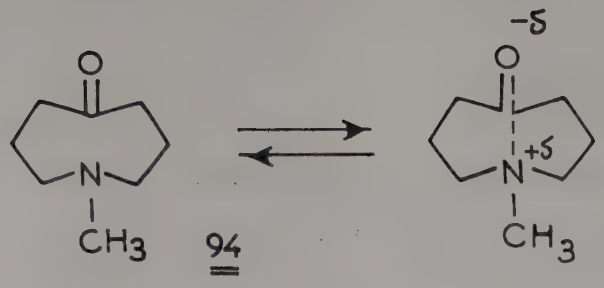
A/ SPECTROSCOPIE IR.

Les quatre cétones azabicycliques 26, 36, 42 et 86 ne présentent pas de caractéristiques particulières en ce qui concerne leurs spectres infrarouge.

En particulier, la vibration du groupement carbonyle de chacune de ces cétones se produit à une fréquence "normale", ce qui exclu l'existence d'une interaction transannulaire importante entre la fonction cétone et l'atome d'azote.

COMPOSE	 26	 42	 36	 86
ν(C=O) cm^{-1}	1708	1708	1720	1715

Ce type d'interactions a été étudié particulièrement par LEONARD et collaborateurs (141-144) et est dû à l'interaction du doublet libre de l'atome d'azote avec la fonction carbonyle. Cette interaction provoque une augmentation de la fréquence de vibration du groupement carbonyle, comme par exemple dans l'aminocétone 94 où elle apparait à 1681 cm^{-1} (142).



94

Ceci dépend en particulier de la taille et des tensions des cycles, ainsi que de la disposition relative des deux fonctions. Il faut donc croire que ces conditions ne sont pas remplies dans les aminocétones 36, 42, 46 et 86 que nous avons obtenues .

B/ SPECTROSCOPIE UV.

Nous avons étudié ces mêmes aminocétones en spectrométrie UV. En effet, plusieurs auteurs ont observé l'influence de certains hétéroatomes (Cl, N) sur l'absorption en spectrométrie UV d'une fonction carbonyle. C'est le cas par exemple pour les cétones α halogénées (145) ou conjuguées (146). Ces hétéroatomes peuvent provoquer des effets bathochromes et hyperchromes et, dans le cas des aminocétones, l'apparition d'une bande supplémentaire aux environs de 220 mμ qui serait due à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ couplée avec le doublet libre de l'atome d'azote (147).

Le déplacement de la transition $n \rightarrow \pi^*$ vers les longueurs d'onde plus grandes (effet bathochrome) a été étudié par COOKSON et collaborateurs (145) et serait dû au couplage des niveaux d'énergie π et π^* de la fonction carbonyle avec les niveaux σ et σ^* de la liaison C-N.

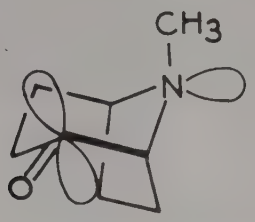
Récemment HUGHES et HUDEC (148,149) ont étudié de ce point de vue une série d'aminocétones polycycliques pontées, et ont tiré de ce travail les conclusions empiriques suivantes.

Pour que ces niveaux puissent interagir, dans des α ou β aminocétones, il faut que les conditions ci-dessous soient remplies :

I/ Effet bathochrome.

1) Pour les α aminocétones, il faut :

a) Que le doublet libre de l'atome d'azote soit en position trans diaxiale par rapport à la liaison C_α-C=O, c'est-à-dire dans une conformation en W avec l'un des lobes de l'orbitale π de la fonction carbonyle (comme dans 95).



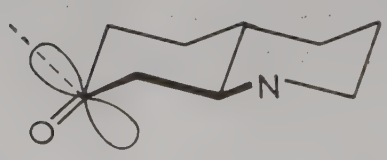
95

2) Pour les β aminocétones :

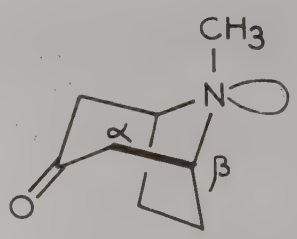
On peut observer cette interaction

b) Si la liaison C-N et l'une des orbitales π de la fonction carbonyle sont dans une conformation en W (cas de 96)

c) Ou bien si le doublet libre de l'atome d'azote et le liaison C_α-C_β de la fonction carbonyle sont trans diaxiaux (cas de 97).



96



97

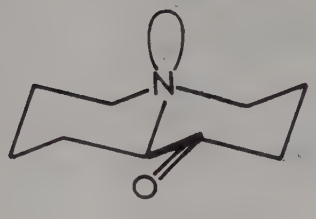
II/ Effet hyperchrome.

Ce phénomène peut apparaitre lorsque les conditions a ou c sont remplies. La probabilité de transition $n \rightarrow \pi^*$ est alors augmentée, ce qui se caractérise par un coefficient ε plus élevé (effet hyperchrome).

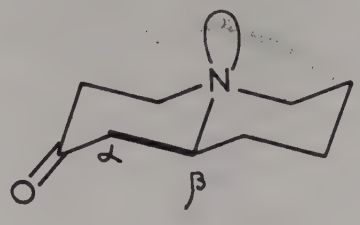
Ceci n'est pas le cas lorsque :

- Le doublet libre de l'atome d'azote est cis par rapport à la liaison C_α-C=O (cas de 98) dans une α aminocétone.

- Lorsque, dans une β aminocétone (cas de 99), le doublet libre est cis par rapport à la liaison C_α-C_β.



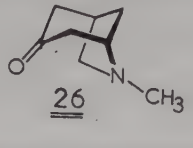
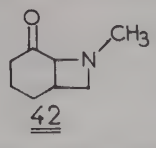
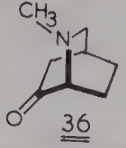
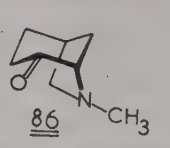
98



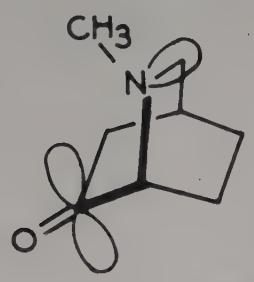
99

Résultats.

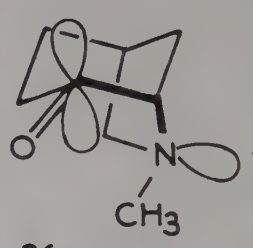
L'étude en spectroscopie UV des cétones azabicycliques 26, 36, 42 et 86 (dans l'éthanol) donne les résultats réunis dans le tableau ci-dessous :

COMPOSE	 26	 42	 36	 86
λ_{max} mμ	280	310	320	318
ε_{max}	80	80	490	395

Si l'on sait que, pour les dérivés homologues non azotés, le maximum d'absorption se situe aux environs de 280 mμ avec un coefficient d'absorption $\varepsilon \simeq 20$, on voit que les effets attendus sont particulièrement importants pour les molécules 36 et 86, ce qui s'explique par des considérations géométriques. En effet, l'examen des modèles moléculaires montre que les conditions requises sont très bien remplies pour ces molécules, contrairement à ce qui se passe pour 26 et 42.



36

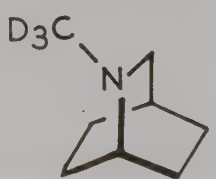


86

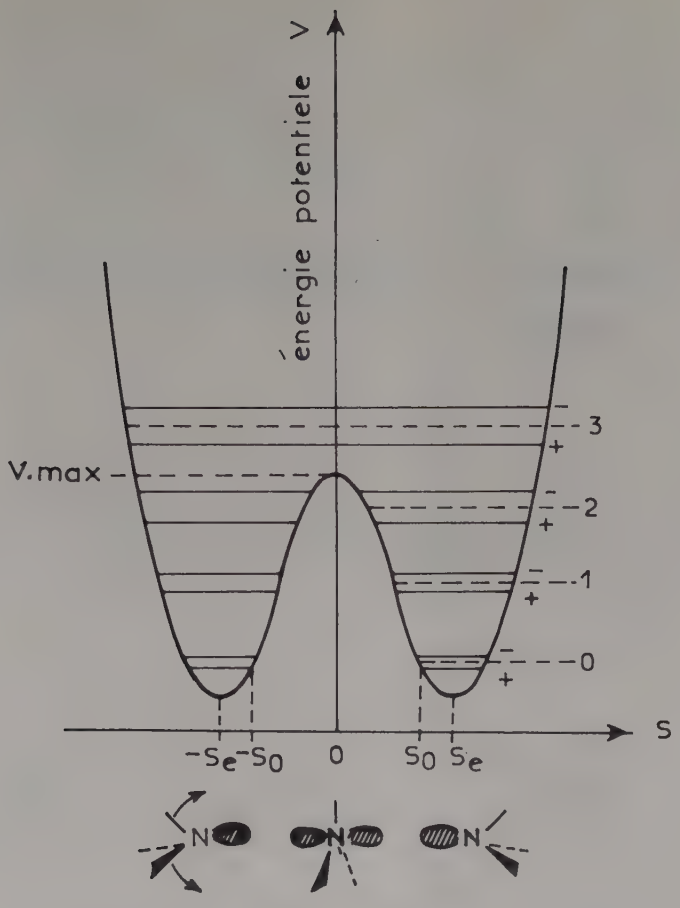
Ces composés constituent donc des modèles particulièrement intéressants pour l'étude de ces phénomènes, dont les exigences géométriques semblent ne pas être encore expliquées du point de vue fondamental.

Les structures que nous avons données ci-dessus pour 36 et 86 paraissent impliquer une position bien définie pour le doublet de l'atome d'azote. En fait cet atome s'inverse très rapidement à température ordinaire par un processus pyramidal (150). Cette inversion nécessite une certaine énergie qui dépend de la structure des molécules, et peut être représentée par une courbe à deux minima (page suivante).

LEHN et WAGNER (151) ont montré par des études RMN à température variable que la barrière d'inversion de 100 est de 8,4 ($\pm$ 0,3) kcal/mole, ce qui correspond à une température critique de -98° ($\pm$3).



100



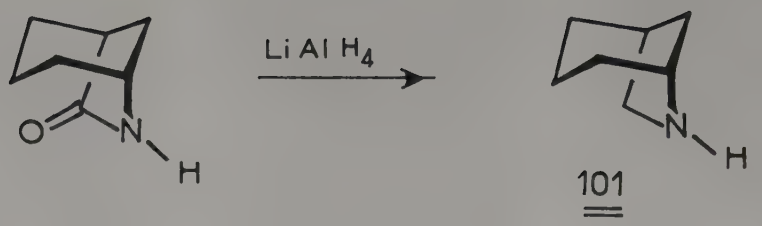
Pour un cycle à 5 chaînons la barrière d'inversion mesurée par ces auteurs est égale à 8 kcal/mole contre 8,5 kcal/mole pour un cycle à 4 chaînons ce qui correspond toujours à des températures critiques de l'ordre de -100°. De plus, il semble que la présence d'une fonction carbonyle, (cas des molécules que nous étudions) abaisse cette barrière d'inversion.

Il nous faut donc bien souligner que les formules ci-dessus, par lesquelles nous représentons les aminocétones 36 et 86, correspondent à un cas limite et que les molécules ne sont très vraisemblablement pas figées dans ces conformations.

C/ SPECTROGRAPHIE DE MASSE.

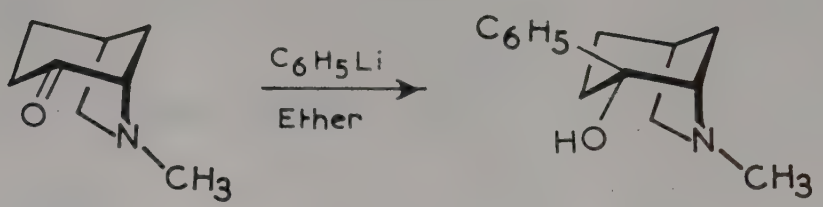
Au cours de ce travail, nous avons décrit plusieurs molécules de structure aza-6, bicyclo (3,2,1) octane (26, 38, 39, 40 45 et 86). De plus, nous avons préparé les dérivés 101, 102, 103 et 104 (voir ci-dessous) qui possèdent ce même squelette.

- L'amine 101 est obtenue par réduction du lactame correspondant qui constitue un intermédiaire lors de la synthèse de l'amine 27 à partir de l'acide métaaminobenzoïque (page 47) (91).



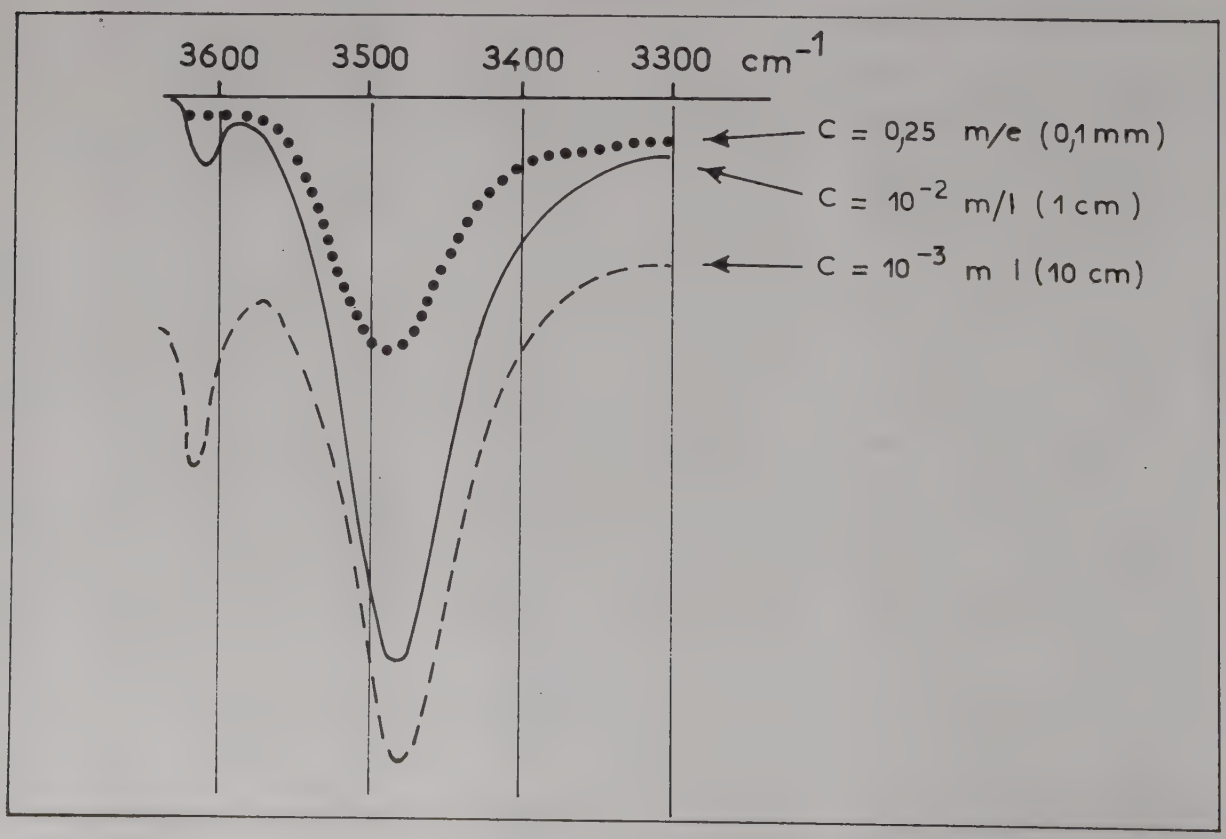
101

- L'alcool 102 résulte de l'addition du phényllithium sur l'aminocétone 86 selon la méthode décrite par COPE et D'ADDIECO (152).

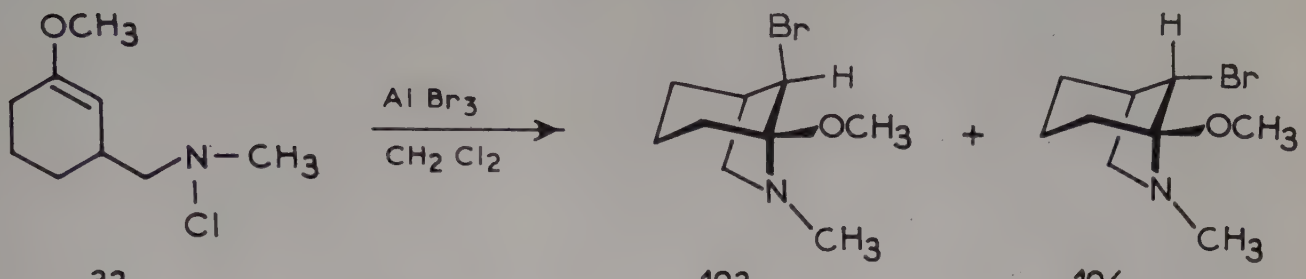


86 102

Sa stéréochimie est déterminée par des études en spectroscopie infrarouge à haute dilution, qui mettent en évidence la présence de fortes liaisons hydrogène intramoléculaires (153,154).



- Les composés bromés 103 et 104 ont été obtenus, en plus des chlorures 39 et 40, par traitement de la chloramine 33 par le bromure d'aluminium dans le chlorure de méthylène (155). Cette réaction, effectuée par HEUMANN dans notre laboratoire, constitue une suite à l'étude de la cyclisation de l'amine 32 en présence de chlorure d'aluminium, et nous n'en discuterons pas ici.

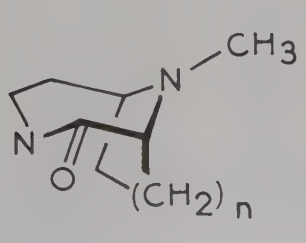


33 103 104

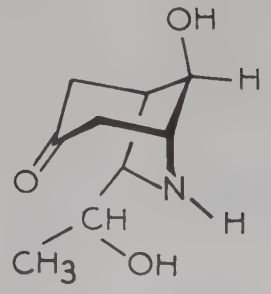
Nous sommes donc en présence de onze composés de cette série de l'aza-6, bicyclo (3,2,1) octane, ce qui rend intéressante l'étude systématique de leur fragmentation en spectrométrie de masse. Nous avons effectué cette étude en étroite collaboration avec Monsieur le Professeur GORE.

En fait, tous ces composés se fragmentent en donnant des spectres simples. De plus, un effet stéréochimique très net est à remarquer sur les deux couples d'épimères possédant un halogène en position 8 (39, 40 et 103, 104).

Peu de travaux en spectrographie de masse ont été jusqu'ici consacrés aux composés azabicycliques pontés. BURLINGAME et collaborateurs (156) ont étudié les mécanismes de fragmentation de divers aza-3, bicyclo (3,2,1) octane ; aza-3, bicyclo (3,2,1) nonane et aza-8, bicyclo (4,3,1) décane. ELIAS et GILLIS (157) ont pour leur part décrit les spectres de composés ayant le squelette 105.



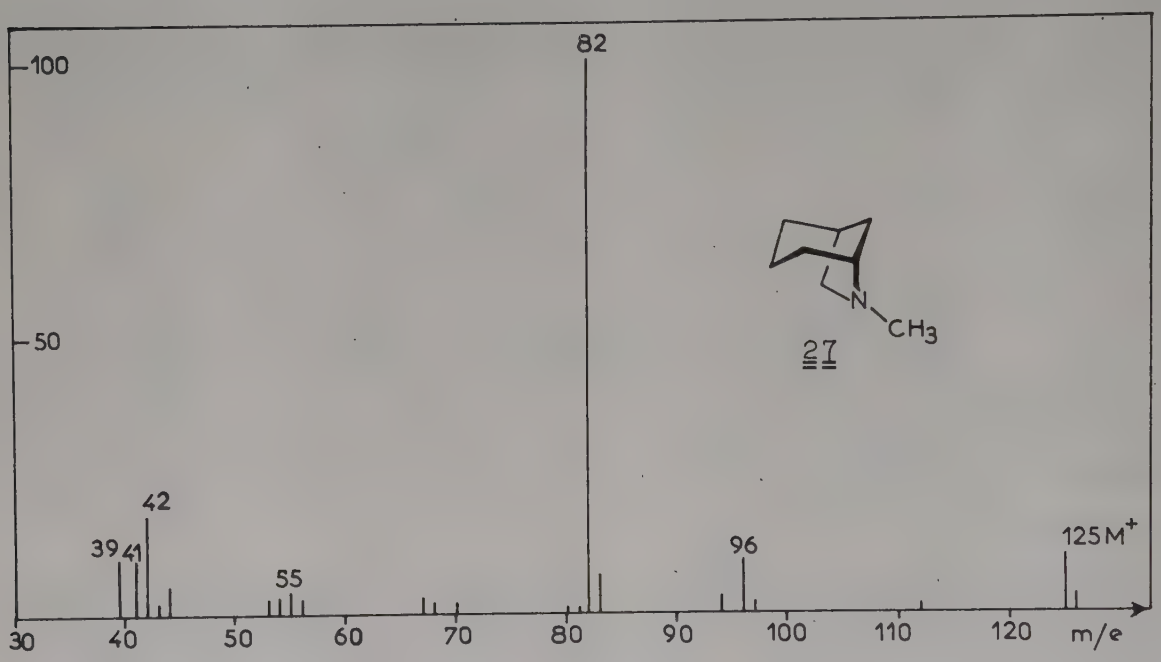
105



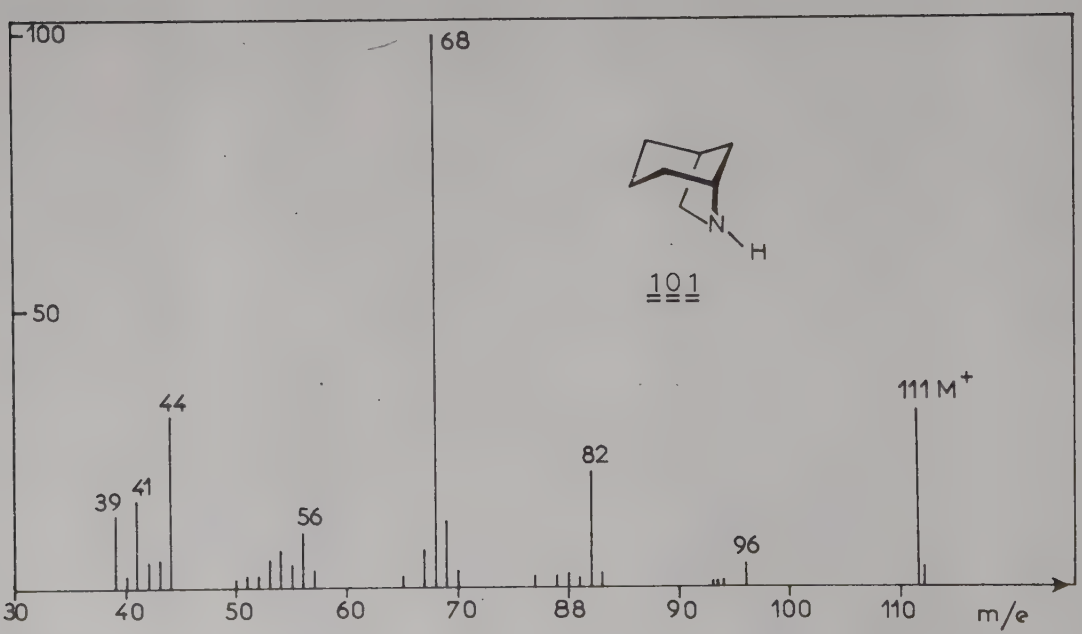
Enfin, MUNK et collaborateurs (158) ont utilisé la spectrographie de masse pour déterminer la structure de l'actinobolamine 12.

a) Résultats d'ensemble.

Les spectres reproduits ci-dessous représentent ceux des composés de base 27 et 101.

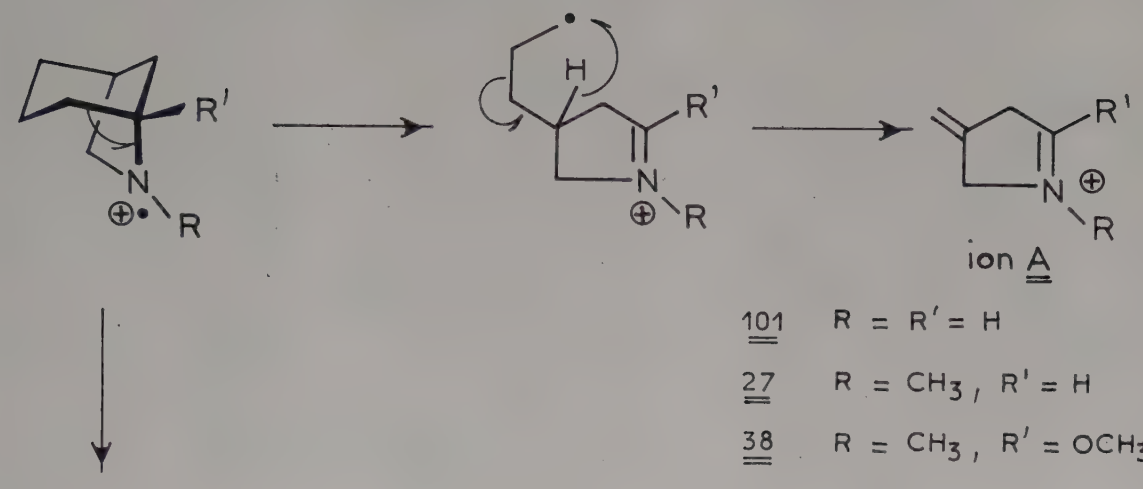


27



101

Ces spectres sont d'une grande simplicité et s'interprètent par le mécanisme général suivant :



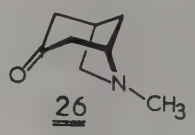
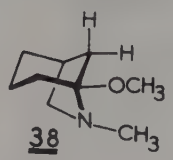
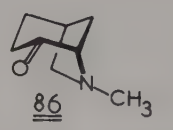
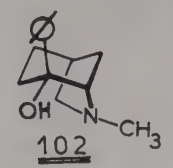
101	R = R' = H	m/e 82
27	R = CH_3, R' = H	m/e 96
38	R = CH_3, R' = OCH_3	m/e 126

101	R = R' = H	m/e 68
27	R = CH_3, R' = H	m/e 82
38	R = CH_3, R' = OCH_3	m/e 112

Dans le cas de 27 et 101 par exemple le pic de base représente l'ion B, bien stabilisé par résonance. L'ion A est, avec le pic moléculaire, un des autres ions notables dans le spectre.

L'introduction de substituants sur le cycle ne modifie pas les mécanismes de fragmentation comme le montre le tableauVII dans lequel nous donnons tous les ions des spectres de 26, 38, 86 et 102 d'abondance relative supérieure à 5 %.

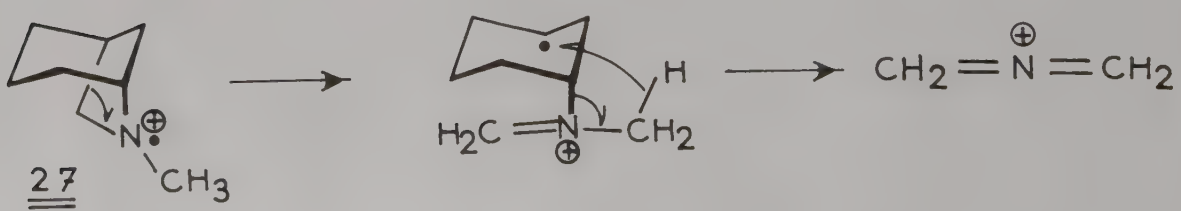
T A B L E A U VII

COMPOSE	ion A		ion B		autres ions	
	m/e	%	m/e	%	m/e	%
 26	96	3	82	100	139(M^+) 111 67 55 42	17 20 6 6 22
 38	126	7	112	100	155(M^+) 140 44	20 12 5
 86	96	12	82	100	139(M^+) 81 70 42	17 9 6 16
 102	96	32	82	100	217(M^+) 97 44 42	25 20 12 12

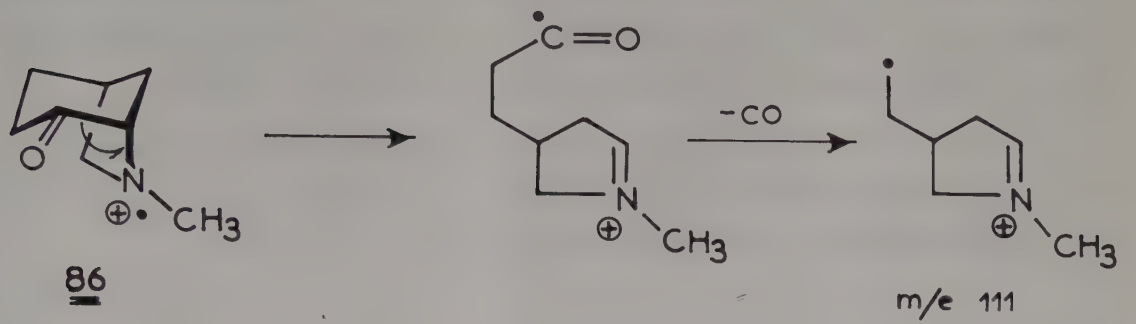
On peut constater que :

- Dans tous les cas, B représente le pic de base du spectre.

- Les spectres des composés N-méthylés comportent tous un pic à m/e 42 qui peut s'interpréter par le mécanisme :

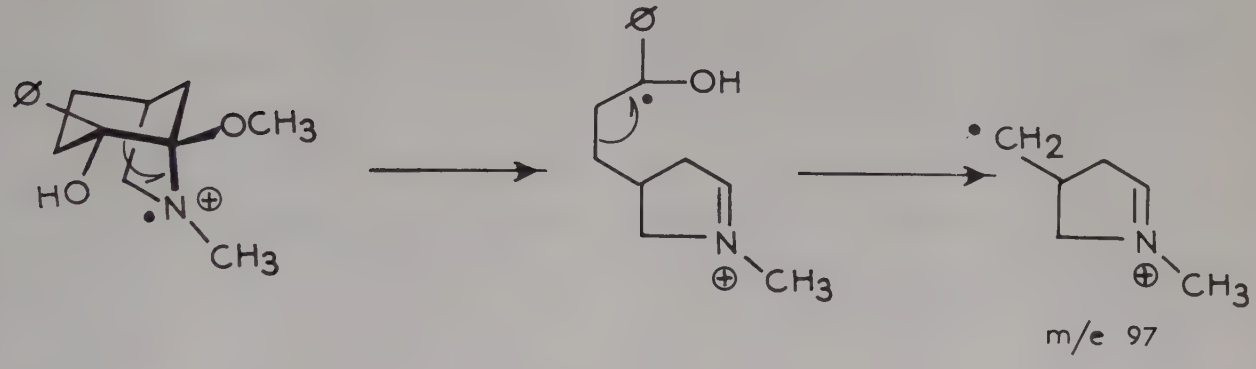


- Le spectre de 86 exhibe un pic correspondant à la perte de CO par l'ion moléculaire. Cette perte peut être expliquée par le mécanisme suivant :



86

- De la même façon, il existe dans le spectre de 102 un pic à m/e 97 qui peut s'expliquer par une coupure de l'ion moléculaire sans transfert d'hydrogène selon :



- La perte d'un méthyle par 38 et par tous les produits méthoxylés sur le carbone en 5 (39, 40, 45, 103 et 104) apparait difficile à justifier par un mécanisme simple.

b) Influence de la configuration sur les spectres des produits substitués en 8.

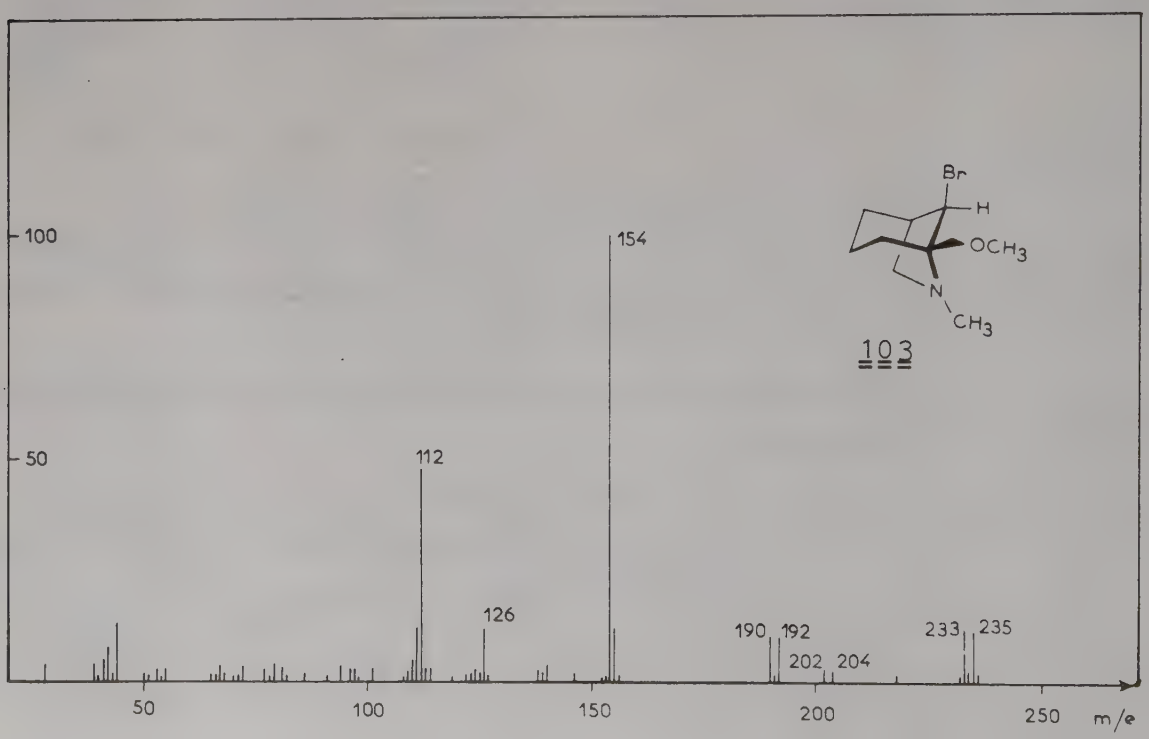
L'influence de la stéréochimie sur les fragmentations en spectrographie de masse est généralement très réduite : dans la majorité des cas, les épimères ont des spectres semblables ou très voisins. FETIZON et collaborateurs (159) ont toutefois montré que, lorsque deux isomères sont le siège d'interactions

stériques différentes (compression stérique), les abondances relatives des divers ions et, notamment, celle de l'ion moléculaire, pouvaient varier nettement d'un isomère à l'autre. La disposition différente d'un hydrogène en γ par rapport à un groupe carbonyle peut aussi entrainer l'existence d'un réarrangement de Mc LAFFERTY dans un seul des deux isomères (160).

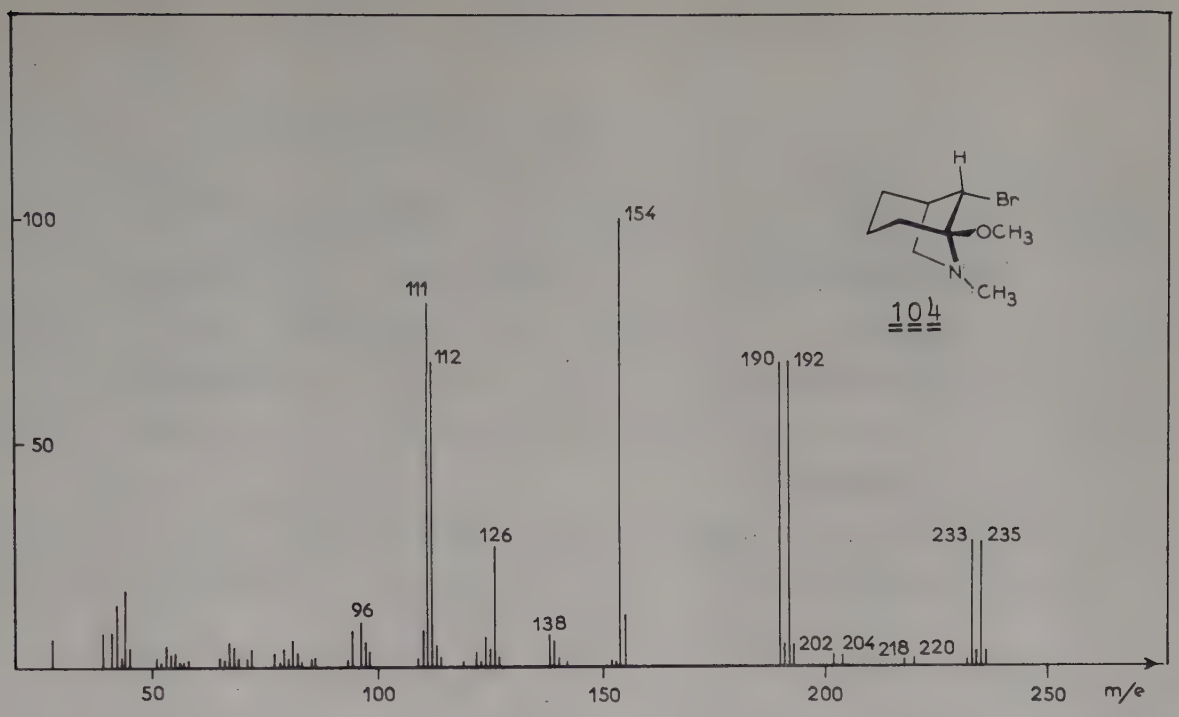
Par ailleurs, il a été montré que la perte de H_2O par les cyclohexanols, et de HX par les halogénures de cyclohexyle est généralement stéréospécifique (161,162).

L'étude des spectres des couples d'isomères 39 et 40 d'une part, et particulièrement des dérivés bromés 103 et 104 d'autre part, a permis de constater un effet très net de la configuration du chlore ou du brome sur les fragmentations.

Les spectres des dérivés bromés 103 et 104, représentés ci-dessous, font apparaitre des différences notables dans les abondances relatives des ions 190-192 d'une part, et 111 d'autre part : ces ions, très abondants dans le spectre de 104, sont faibles dans celui de 103.

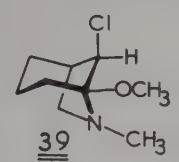
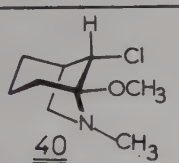
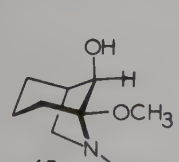


103



Le tableau VIII ci-dessous rassemble les données des spectres des deux isomères chlorés 39 et 40 ainsi que de l'alcool 45.

T A B L E A U VIII

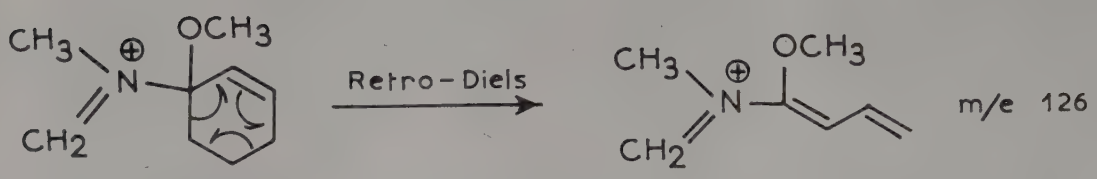
COMPOSE	Ion C		Ion B		Ion D		Ion E		Autres ions	
	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
 39	154	100	146	18	111	8	112	8	189-191(M^+)	17 et 7
									126	20
									70	6
			146	8					55	6
									44	20
 40	154	84	146	100	111	32	112	83	189-191(M^+)	52 et 18
									126	40
			148	30					44	28
 45	154	18	128	100			112	16	171(M^+)	42
									156	12
									140	12
									96	17
									86	12
									44	40

Seuls les ions d'abondance relative supérieure à 5 % figurent sur ce tableau.

Les fragmentations de ces divers composés peuvent être schématisés de la façon suivante :

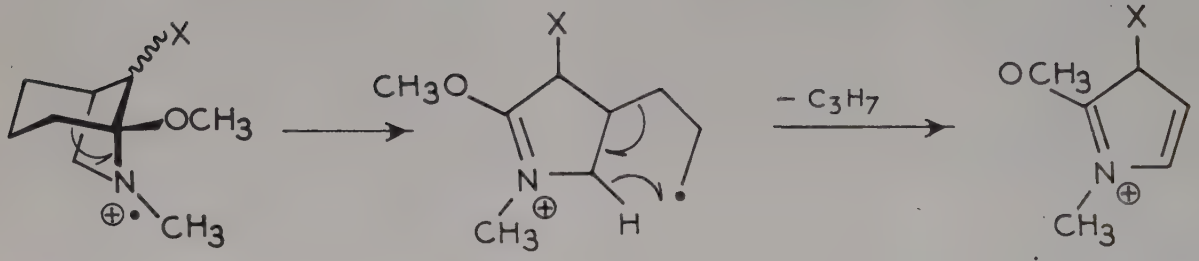
ion C

m/e 154



ion C

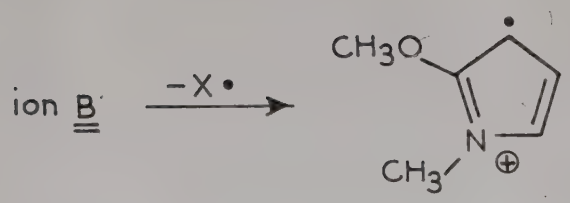
m/e 126



ion B

103 et 104 X = Br m/e 190-192

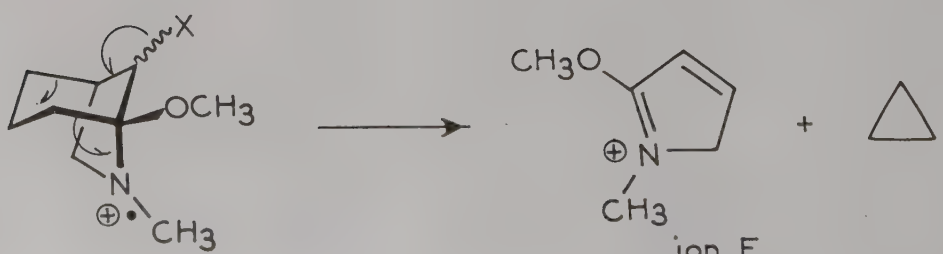
39 et 40 X = Cl m/e 146-148



ion D

m/e 111

(haute résolution C_6H_9NO)



ion E

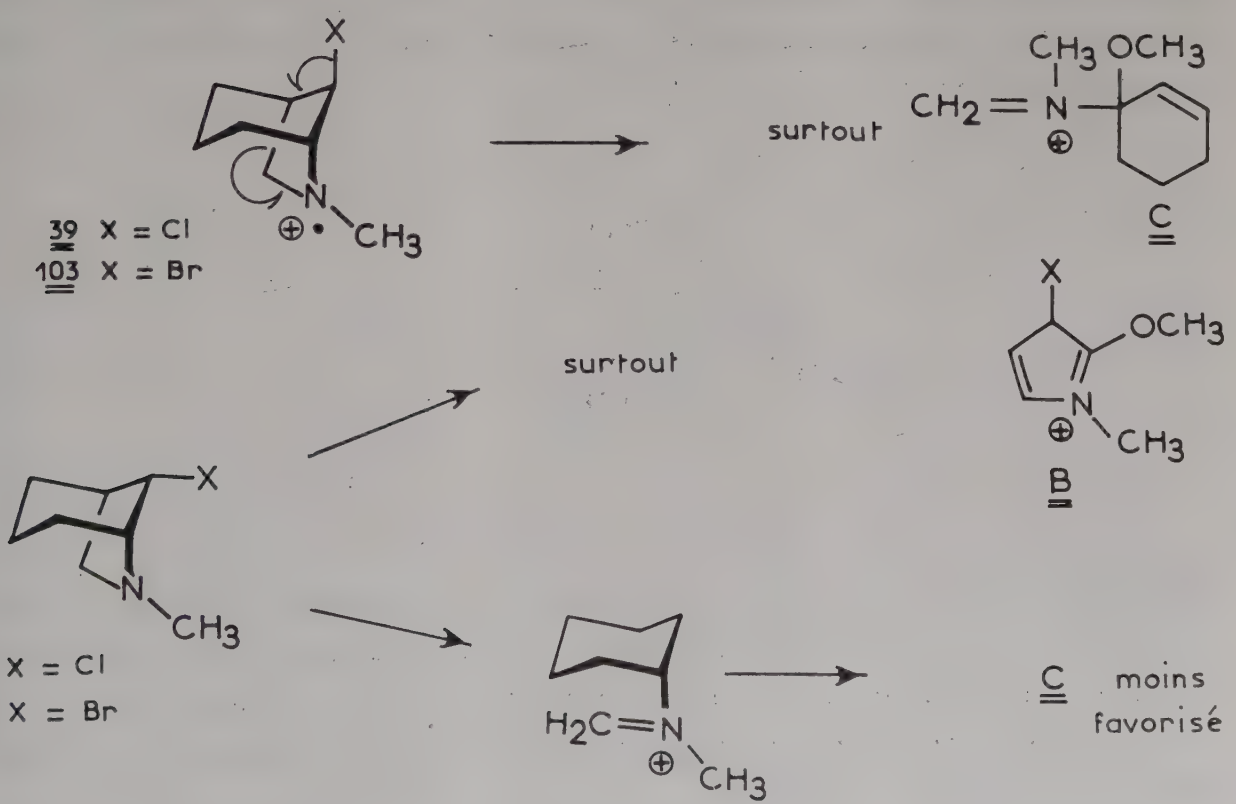
m/e 112

(haute résolution $C_6H_{10}NO$)

On peut remarquer que :

- Dans les spectres des composés 39 et 103 le pic de base n'est plus l'ion B (tableau VIII) et que celui-ci a même une abondance très faible. L'ion D à m/e 111 qui correspond à la perte de X par l'ion B est lui aussi pratiquement abscent dans ces spectres (la coupure homolytique de la liaison C-X de B peut se justifier par la stabilisation de D par résonance).

- L'ion C, présent dans tous les spectres, est surtout abondant dans ceux de 39 et 103. La conformation de l'atome de brome (ou de chlore) est donc primordiale pour le mécanisme qui donne naissance à cet ion. Ce fait trouve sa justification dans la disposition trans diaxiale que possèdent les liaisons C-X et C-C rompues ; cette disposition doit permettre un mécanisme concerté pour les deux coupures.

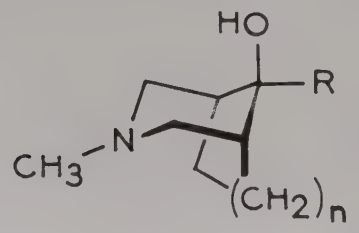


C'est la première fois, à notre connaissance, qu'un effet aussi net de la stéréochimie sur l'orientation de la fragmentation de deux isomères est décrit. Cette sélectivité est due, selon toute vraisemblance, à la rigidité du squelette dans lequel les atomes d'azote et d'halogène sont en bonne position, lorsque ce dernier est axial, pour que le mécanisme conduisant à C soit hautement favorisé.

On retrouve à un degré moindre ce même type de fragmentation pour le composé 45 qui possède en position 8 un groupe hydroxyle axial (tableau VIII).

L'ion B (m/e 128) est alors le pic parent du spectre (la fragmentation B → D est alors négligeable), mais les ions C (m/e 154) et E (m/e 122) sont, avec l'ion moléculaire, les autres pics notables du spectre.

La perte d'un radical HO , qui n'est pratiquement jamais observé pour les alcools secondaires cycliques (158) est très probablement favorisée dans le cas de 45 par la géométrie de la molécule. Il faut noter que, dans le cas des spectres de molécules telles :



BURLINGAME et collaborateurs avaient aussi noté la présence d'un ion M-17 dont l'abondance n'était pas modifiée par le changement de configuration du carbone portant la fonction alcool (156). Malheureusement, nous ne disposons pas, pour l'instant, de l'épimère de 45 à OH équatorial.

c) Conclusion.

Cette étude nous a permis de définir un mécanisme qui semble général pour la fragmentation en spectrographie de masse de composés du type aza-6, bicyclo (3,2,1) octane. Elle montre, d'autre part, que ce squelette constitue, de par sa grande rigidité, un excellent modèle pour l'étude de l'influence de la stéréochimie sur les mécanismes de fragmentation. En particulier, les spectres de dérivés possédant en 8 un atome d'halogène permettent de fixer sans ambiguité la configuration de celui-ci.

CONCLUSION

Le but que nous nous étions fixé au début de ce travail était la synthèse de molécules azabicycliques pontées possédant une fonction carbonyle.

Nous pensons avoir atteint en partie ce but puisque, en effectuant la cyclisation de plusieurs amines ou chloramines diversement substituées, nous avons obtenu :

- La méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26
- La méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36
- La méthyl-8, aza-8, bicyclo (4,2,0) octanone-2 42
- La méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-4 86

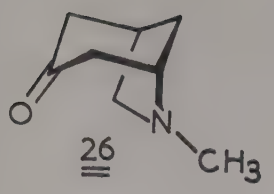
ainsi que d'autres molécules azabicycliques pontées fonctionnalisées, rappelées dans le tableau suivant.

En ce qui concerne les mécanismes de réaction nous nous sommes, il est vrai, heurtés à de nombreux problèmes que nous n'avons pas réussi à résoudre pour l'instant, et qui sont dus à la nature très particulière des substrats mis en jeu. Aussi ne nous est-il pas possible de tirer une conclusion précise à ce sujet. Cependant, nous pensons avoir mis en évidence l'existence probable d'une réaction de transposition de squelette par un processus radicalaire dont nous comptons poursuivre l'étude de façon plus poussée.

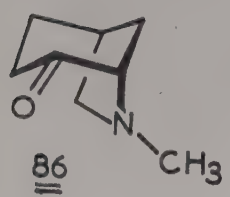
D'autre part l'étude de ces différents composés, par des méthodes spectroscopiques, nous a conduits à des résultats intéressants, particulièrement en spectrographie de masse.

Les diverses réactions et méthodes de synthèse que nous avons mises au point au cours de cette étude sont actuellement appliquées, dans notre laboratoire, à des molécules similaires (obtention d'homologues supérieurs par exemple) ou à des substrats polycycliques (synthèse d'azabrendanes ou d'azatwistanes).

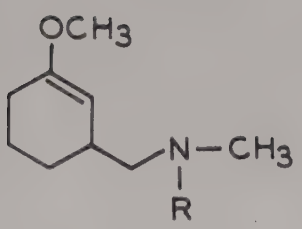
Les résultats de ce travail contribuent donc, nous l'espérons, à la connaissance plus approfondie et à l'exploitation plus complète des systèmes azabicycliques pontés bifonctionnels.



26

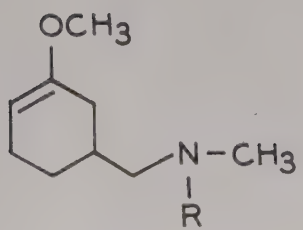


86



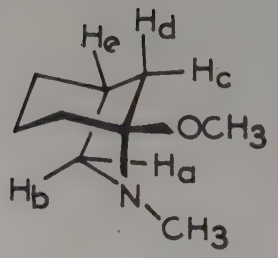
32 R = H

33 R = Cl

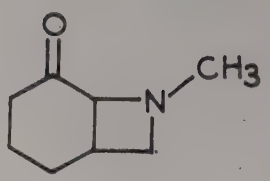


49 R = H

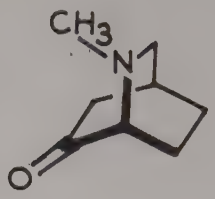
50 R = Cl



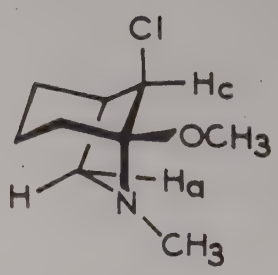
38



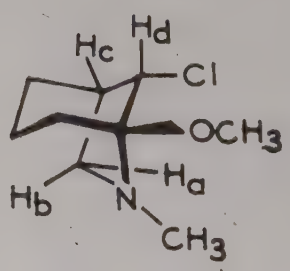
42



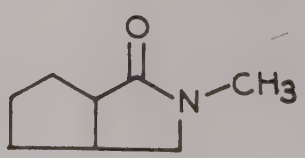
36



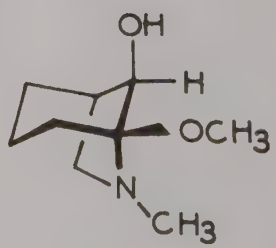
39



40



43



45

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge des molécules décrites dans ce travail ont été effectués sur un appareil "PERKIN-ELMER, modèle 257" en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme, et avec des cellules en chlorure de sodium (0,1 mm d'épaisseur entre les deux lames).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil "VARIAN A 60 A" avec le tétraméthylsilane comme référence interne et le tétrachlorure de carbone comme solvant ; les signaux sont donnés dans l'échelle δ ppm.

Dans la parenthèse qui suit la valeur du déplacement chimique, nous avons indiqué les lettres s, d, t, q, m, qui signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet et massif, ainsi qu'un chiffre xH ou x correspond à l'intensité intégrée de l'aire des signaux.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées à l'aide d'un appareil "AEROGRAPH 90 P 4" ayant comme gaz vecteur l'hydrogène (débit : environ 60 ml/minute). Les phases stationnaires, déposées sur chromosorb, sont indiquées dans chaque cas.

Les points de fusion ont été relevés sur un banc "KOFFLER" ou à l'aide d'un microscope "REICHERT" à platine chauffante.

Les spectres U.V. ont été réalisés sur un appareil " CARY 14".

Les spectres de masse ont été effectués dans le service de Monsieur le Professeur J.GORE (Département de Chimie Organique-Université Claude Bernard, Lyon I) sur un appareil "VARIAN MAT CH 5" (à 70 eV). Les déterminations précises de masse ont été faites avec des résolutions de l'ordre de 9000 et des précisions d'environ 10 ppm.

Les picrates ont tous été obtenus par addition de 50 mg d'amine dans 10 cm^3 de solution saturée d'acide picrique dans l'éthanol.

Le précipité, filtré, est recristallisé deux fois dans un minimum d'éthanol, puis séché sous vide pendant 24 heures.

Préparation de la métaméthoxybenzamide 7.

Dans un ballon de 200 cm^3 à un col on ajoute avec précaution 100 cm^3 d'ammoniaque concentré à 5 g (0,03 mole) de chlorure de métaméthoxybenzoyle. On chauffe à ébullition pendant quelques minutes, laisse refroidir et filtre le précipité que l'on recristallise dans l'eau (Rdt. 80%)

F : 134°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 1670 ν(C=O) amide ; 1590 ν(C=C) et 1250 cm^{-1} ν(C-O) éther.

$RMN_{(DMSO\ d_6)}$: δ ppm = 3,8 (s, 3H) ; 7,5 (m, 4H)

Préparation de 13 par réduction de BIRCH.

Dans un réacteur d'un litre, calorifugé (chauffe ballon), muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à carboglace-acétone protégé par un tube à chlorure de calcium, on distille 300 cm^3 d'ammoniac (en agitant). On ajoute alors 2,6 g (0,017 mole) de métaméthoxybenzamide et 20 cm^3 d'éthanol absolu, puis on additionne lentement 2,7 g (0,12 mole) de sodium coupé en morceaux d'environ 2 à 300 mg. Une coloration bleue apparait. Lorsqu'elle a disparu (quelques minutes) on ajoute lentement 11,3 g de chlorure d'ammonium puis, après avoir enlevé le réfrigérant à carboglace, on évapore la plus grande partie de l'ammoniac en chauffant légèrement avec le chauffe ballon (50°C).

Le résidu blanc est repris dans 200 cm^3 d'eau, puis extrait soigneusement (4 à 5 fois) avec du chlorure de méthylène. La phase organique, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (2x), est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée.

Après recristallisation du produit brut dans un mélange benzène-méthanol, on obtient 1,2 g de produit blanc (Rdt. 25 %).

F : 162-163°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3500 et 3350 ν(N-H) ; 1665 ν(C=O) amide et 1230 cm^{-1} ν(C-O) éther.

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 2 (m, 6H) ; 3,1 (m, 1H) ;
3,6 (s, 3H) ; 4,7 (d, 1H) et 6,0 (m, 2H)

Préparation du méthoxy-3, amidocyclohexadiène-2,5 8.

2,6 g (0,017 mole) de métaméthoxybenzamide sont traités selon la méthode de BIRCH (voir préparation de 13) en utilisant 50 cm^3 de tertiobutanol, 300 cm^3 d'ammoniac fraichement distillé et 1,17 g (0,05 mole) de sodium. Lorsque la coloration bleue a disparu, on ajoute 11 g de chlorure d'ammonium. L'ammoniac est distillé, le résidu repris à l'eau est extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le produit brut obtenu (90 %) est recristallisé dans le benzène avec quelques gouttes de méthanol. On obtient des cristaux blancs dont la pureté est contrôlée par chromatographie en couche mince (support : silice, éluant : acétate d'éthyle-méthanol 9/1). Les caractéristiques de 8 sont les suivantes :

F : 170°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3520 et 3410 ν(N-H) et 1690 cm^{-1} ν(C=O) amide

$RMN_{(DMSO\ d_6)}$: δ ppm = 2,6 (m, 2H) ; 3,5 (s, 4H) ;
4,7 (d, 1H) ; 5,7 (m, 2H) et 6,9 (m, 2H)

Analyse : Calculé : C 62,74 H 7,18 N 9,15
Trouvé : C 62,72 H 7,50 N 9,24

Masse : M^+ = 153

Préparation de la N-méthyl métaméthoxybenzamide 16.

Dans un ballon de 2 litres à trois cols, muni d'un réfrigérant à carboglace -acétone (protégé par un tube à $CaCl_2$) et d'une ampoule à addition, on distille 110 g (3,25 moles) de méthylamine dans 800 cm^3 de benzène anhydre. En agitant fortement (agitation magnétique) on ajoute goutte à goutte une solution de 100 g (0,59 mole) de chlorure de métaméthoxybenzoyle dans 200 cm^3 de

benzène sec. La réaction est violente et il est préférable de refroidir le ballon par un bain de glace.

L'amide formé précipite et l'on obtient finalement une suspension fine dans le benzène. Après réaction, celle-ci est filtrée et la phase benzénique est lavée avec 500 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est à son tour extraite avec du chlorure de méthylène. Les deux phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous vide.

Après recristallisation dans le benzène, on récupère 88,4 g d'un produit blanc solide (Rdt. 91 %).

F : 64-66°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3470 et 3360 ν(N-H) ; 1660 ν(C=O) amide et 1230 cm^{-1} ν(C-O) éther

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 3,0 (d, 3H) ; 3,8 (s, 3H) et 7,2 (m, 5H)

Réduction de 16 par la méthode de BIRCH. Préparation de 18.

Dans un réacteur de 6 litres muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à carboglace protégé par un tube à $CaCl_2$, on distille 3,2 litres d'ammoniac . On ajoute alors, de la même manière que lors de la préparation de 13, 50 g (0,3 mole) de N-méthyl méta-méthoxybenzamide, 800 cm^3 de tertiobutanol et 33 g (1,44 mole) de sodium en morceaux (4,8 équivalents). La solution devient bleue puis se décolore au bout de 5 à 20 minutes. On ajoute alors lentement (en agitant toujours) 134 g de chlorure d'ammonium, puis on évapore la majeure partie de l' ammoniac (léger chauffage et agitation). On additionne 2 litres d'eau pour dissoudre le précipité et on extrait la phase aqueuse obtenue avec du chlorure de méthylène (4-5 fois). Il ne faut pas attendre plus de 1 ou 2 heures pour effectuer cette extraction sans quoi le produit 18 s'équilibre en présence de NH_4Cl et donne trois autres produits que nous n'avons pas identifiés.

Les phases organiques, réunies, sont lavées avec une solution de NaCl saturée puis séchées sur sulfate de magnésium et

évaporées sous vide. On obtient ainsi une huile qui cristallise au réfrigérateur pour donner environ 50 g (98 %) de critaux blanc-jaune que l'on peut recristalliser dans un mélange benzène éther de pétrole.

F : 69°C

$IR_{(CCl_4)}$: 3430 et 3310 ν(N-H) ; 1665 ν(C=O) amide et 1210 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 1,9 (m, 6H) ; 2,85 (d, 3H) ; 3,1 (m, 1H) ; 3,6 (s, 3H) ; 4,67 (d, 1H) et 6,35 (m, 1H)

Préparation de la triméthoxy-3,4,5 N-méthyl benzamide 20.

Cet amide est préparée de la même façon que 16 à partir du chlorure d'acide correspondant. Il est recristallisé dans un mélange hexane-chlorure de méthylène.

F : 135°

$IR_{(CHCl_3)}$: 3470 et 3360 ν(N-H) et 1660 cm^{-1} ν(C=O)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 2,98 (d, 3H) ; 3,88 (s, 9H) ; 6,50 (m, 1H) et 7,05 (s, 2H)

Réduction de BIRCH de 20. Obtention de 21.

9 g (0,04 mole) d'amide 20 sont réduits dans 680 cm^3 d'ammoniac selon la méthode décrite pour 13. On utilise 120 cm^3 d'éthanol, 4,6 g (0,2 mole) de sodium (5 équivalents) et 21 g de chlorure d'ammonium. Après évaporation de l'ammoniac , on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 4 g d'un produit cristallisé blanc, dont les caractéristiques sont identiques à celles décrites par KUEHNE et LAMBERT (85) (Rdt. 90 %).

F : 120°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3440 ν(N-H) ; 1690 ν(C=C) ; 1660 ν(C=O) amide et 1660 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 2,75 (m, 5H) ; 3,66 (s, 6H) ; 3,80 (m, 1H) ; 4,70 (d, 2H) et 5,80 (m, 1H)

Hydrolyse de 21. Obtention de 22.

Dans un ballon de 50 cm^3 a un col on introduit 4 g (0,02 mole) d'amide 21, 20 cm^3 d'eau et 0,6 cm^3 d'acide chlorhydrique fumant. On porte à ébullition pendant 10 minutes, puis on évapore l'eau sous vide. Il reste un produit cristallisé blanc-rose qui est la β dicétone attendue 22 (Rdt. 100 %).

$IR_{(CHCl_3)}$: 3440 ν(N-H) ; 1670 ν(C=O) ; 1610 et 1560 cm^{-1} (β dicétone)

Préparation de 23.

On dissous 10 g (0,06 mole) de β dicétone 22 dans 150 cm^3 d'éthanol en chauffant. L'éthanol est distillé très lentement. Le résidu cristallise en refroidissant. Il est filtré et recristallisé dans un mélange d'éther de pétrole (60-80°) et d'éthanol. On obtient ainsi 5,5 g de 23 (Rdt. 50 %).

F : 162-163°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3460 et 3340 ν(N-H) ; 1640 à 1670 bande large ν(C=O) cétone et ν(C=O) amide ; 1605 cm^{-1} ν(C=C)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 1,40 (t, 3H) ; 2,60 (m, 5H) ; 2,80 (d, 3H) ; 3,90 (q, 2H) ; 5,3 (s, 1H) et 6,4 (m, 1H)

Préparation de la N-méthyl, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-3 26.

8 g d'amide 23 (0,04 mole), en solution dans 200 cm^3 de THF anhydre, sont ajoutés lentement à une suspension de 5 g de $LiAlH_4$ en suspension dans le THF anhydre. On utilise pour cela un réacteur de 1 litre muni d' une agitation mécanique, d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium, et d'une

ampoule à addition.

Après l'addition, le mélange est chauffé pendant 10 heures au reflux du THF, après quoi il est refroidi dans un bain de glace. On ajoute alors goutte à goutte 5 cm^3 d'eau, 5 cm^3 de NaOH 15 %, puis encore 15 cm^3 d'eau, le tout en agitant fortement (163) pendant un quart d'heure.

Le précipité est alors filtré et repris plusieurs fois avec du THF bouillant. Les différentes phases organiques sont réunies et séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées sous vide.

On récupère ainsi 7 g de produit visqueux qui est l'aminoalcool 24 et qui est redissous sans autre purification dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 %.

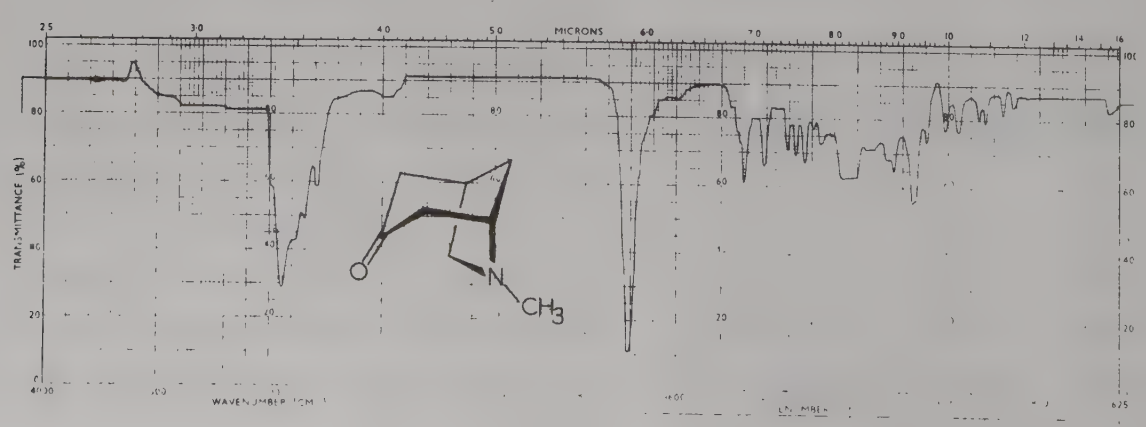
On garde cette solution acide pendant 3 heures puis on la neutralise avec $NaHCO_3$ en refroidissant par un bain de glace. On passe ensuite en milieu basique (ph 9-10) par addition de quelques gouttes de soude à 30%.

La solution obtenue est filtrée sur de la laine de verre et extraite soigneusement avec de petites quantités de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide.

On obtient ainsi un résidu brun, liquide, qui est distillé sous vide (60°, 0,1 mm) ce qui donne l'aminocétone 26 avec un rendement d'environ 30 %.

Cette aminocétone peut être purifiée par chromatographie en phase vapeur (colonne huile de silicones, DC 200, 15 %, 130°).

$IR_{(CHCl_3)}$: 1705 cm^{-1} $\nu(C=O)$



RMN $_{(CDCl_3)}$: voir page 46

Picrate F : 210°C

Masse : M^+ = 139,098330 trouvé,

C_8H_3NO = 139,099708 calculé

Hydrogénolyse de 26 en 27.

Dans un flacon de 50 cm^3 en verre épais on met 250 mg de cétone 26 ($1{,}810^{-3}$ mole) en solution dans 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N. On ajoute 125 mg d'oxyde de platine (FLUKA) et on établit dans le flacon une pression de 3 atmosphères d'hydrogène pendant 3 heures en agitant (agitation magnétique).

On évacue alors l'hydrogène et le catalyseur est séparé par filtration.

La solution aqueuse obtenue, rendue basique par addition de NaOH 20 %, est extraite plusieurs fois à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis distillée, à pression atmosphérique. On obtient ainsi environ 230 mg de liquide clair, a odeur d'amine.

L'analyse de ce liquide par CPV (colonne huile de silicones, DC 200, 15 %; 130°) montre la disparition pratiquement totale de la cétone de départ, et l'apparition d'un autre produit unique, élué en premier. Ce produit, piégé, donne des spectres IR et RMN identiques à ceux du méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane 27 dont nous allons décrire la synthèse indépendante.

Synthèse du méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane 27.

a) Aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-7

Dans un flacon à hydrogénation on met 7,15 g (0,052 mole) d'acide métaaminobenzoïque dans 100 cm^3 d'eau et on ajoute 700 mg d'oxyde de platine (FLUKA). Le récipient est purgé soigneusement à l'azote puis la solution est agitée vigoureusement sous atmosphère d'hydrogène (p. atmosphérique) jusqu'à absorption de la quantité stoechiométrique nécessaire (3,5 litres pour 7,15 g) (15 heures).

On filtre le catalyseur puis l'eau est évaporée sous vide, ce qui donne un résidu solide (verre) que l'on place dans un petit appareil à distillation. Le produit est chauffé au bec BUNSEN avec une petite flamme éclairante. Le produit qui distille et cristallise dans le réfrigérant est repris à l'éther, la solution est séchée ($MgSO_4$) puis l'éther est évaporé à pression ordinaire.

La sublimation du résidu (105°/0,4 mm) donne 1,84 g d'un produit blanc, très hygroscopique qui est l'aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-7 (Rdt. 30 %).

$IR_{(CHCl_3)}$: 3440 et 3320 ν(N-H) et 1690 cm^{-1} ν(C=O) amide

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,65 (m, 7H) ; 2,25 (m, 2H) ; 3,38 (m, 1H) et 7,95 (m, 1H)

Masse : M^+ = 125,08367 $C_7H_{11}NO$

b) N-méthyl, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-7

On place dans un ballon de 250 cm^3, 2 g (0,016 mole) de lactame obtenu précédemment, en solution dans 150 cm^3 de toluène. Après avoir distillé environ la moitié du solvant (ce qui permet de le sécher par azéotropie) on introduit 1 g d'hydrure de sodium. Le milieu est chauffé à reflux pendant 5 heures.

Après refroidissement, on ajoute 3 cm^3 d'iodure de méthyle et on laisse à 40° pendant 15 heures. Après addition de 30 cm^3 d'eau et extraction au chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Par évaporation du solvant on obtient l'amide N-méthylé qui est distillé (78°/0,5 mm) (1,6 g, 73 %) et peut être purifié par CPV préparative (colonne huile de silicones, DC 200 , 15 % , 140°).

$IR_{(CHCl_3)}$: plus de bande N-H, 1680 cm^{-1} ν(C=O) amide

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,2 à 2,2 (m, 9H) ; 2,75 (s, 3H) et 3,50 (m, 1H)

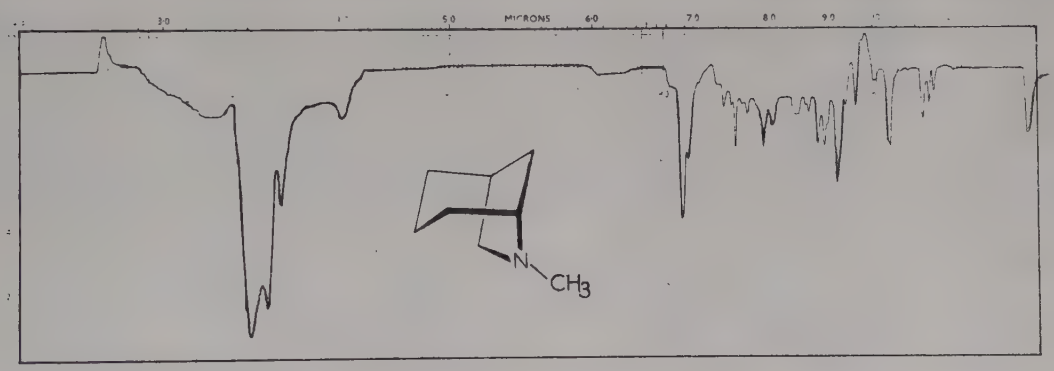
Masse : M^+ = 139

c) Méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane 27

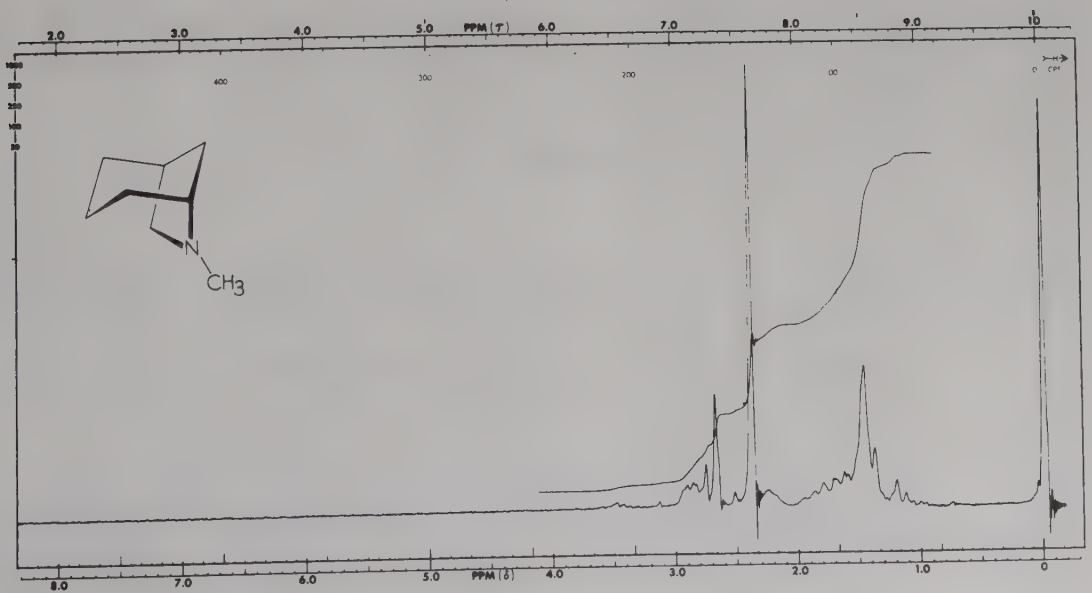
Dans un ballon de 100 cm^3 à trois cols, muni d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium, d'un agitateur et d'une ampoule à addition, on place 600 mg de $LiAlH_4$ dans 30 cm^3 d'éther anhydre. On ajoute alors lentement 900 mg ($6,5\ 10^{-3}$ mole) de méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octanone-7 en solution dans 30 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe à reflux pendant 15 heures en agitant.

Après refroidissement on ajoute 2,4 cm^3 de NaOH 10 % en agitant fortement pendant un quart d'heure. On filtre le précipité qui est lavé plusieurs fois à l'éther chaud, puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium. L'éther est distillé à pression atmosphérique ce qui permet d'obtenir un liquide clair à forte odeur d'amine (environ 650 mg, 80 %) qui peut être purifié soit par distillation (40°/0,8 mm), soit par CPV (colonne polyéthylèneglycol 4000, 15 %, OH, 2 mètres, 130°). Il s'agit du méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane.

IR ($CHCl_3$) :



RMN (CCl_4)



Masse : $M^+ = 125$

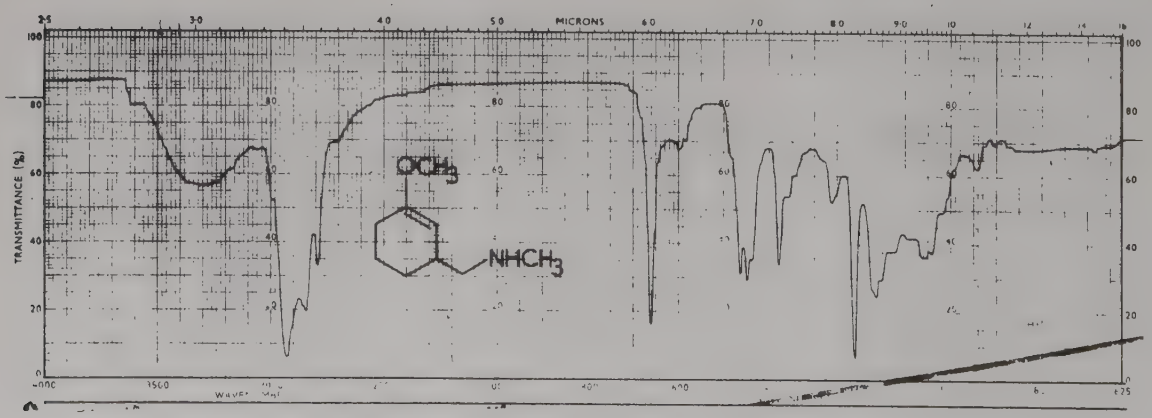
Préparation du N-méthyl, méthoxy-1, méthylamino-3, cyclohexène 32.

Dans un réacteur de deux litres muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à $CaCl_2$ et d'une ampoule à addition, on introduit 8 g de $LiAlH_4$ et 350 cm^3 de THF anhydre. On ajoute à cette suspension, goutte à goutte, une solution de 30 g (0,2 mole) d'amide 18 dans 250 cm^3 de THF anhydre.

A la fin de l'addition on porte le THF à reflux pendant 10 heures. On refroidit le réacteur avec un bain d'eau glacée, puis on additionne goutte à goutte, en agitant vivement, 8 cm^3 d'eau, 8 cm^3 de soude à 15 % et encore 24 cm^3 d'eau (163). On continue l'agitation vigoureuse pendant encore un quart d'heure environ, puis le précipité blanc est filtré. Il est relavé plusieurs fois avec du THF bouillant, et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium.

Par évaporation du solvant sous vide on obtient 26 g d'un liquide jaune clair (94 %) qui est distillé (47°/0,06 mm) par fractions de 5 g maximum pour éviter une trop grande perte par polymérisation. Les 26 g ainsi distillés fournissent 19 g (68 %) d'amine 32.

$IR_{(CCl_4)}$:



$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 52

Analyse : Calculé : C 69,64 H 11,04 N 9,02
Trouvé : C 69,48 H 10,93 N 9,08

Masse : $M^+ = 155$ $C_9H_{17}NO$

Préparation de la chloramine 33.

Dans un ballon de 1 litre entouré de papier d'aluminium on mélange 19 g (0,12 mole) d'amine 32 en solution dans 100 cm^3 de chlorure de méthylène avec 250 cm^3 d'hypochlorite de sodium 1M (0,25 mole). Le mélange est agité vigoureusement (de façon à le rendre homogène) pendant 1 heure et demie. La phase organique est alors décantée, la phase aqueuse extraite (2x) au chlorure de méthylène et les phases organiques réunies lavées deux fois à l'eau, puis séchées sur $MgSO_4$.

Après filtration, le solvant est évaporé sous vide sans chauffer et toujours à l'obscurité (papier d'aluminium).

On obtient ainsi 22 g (95 %) d'un liquide jaune clair qui est la N-chloramine 33. Le produit doit être utilisé le plus rapidement possible et ne doit pas être chauffé à plus de 30°C.

$IR_{(CCl_4)}$: spectre identique à celui de 32 sauf disparition de la bande NH

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,1 à 2,2 (m, 7H) ; 2,68 (s, 2H) ; 2,93 (s, 3H) ; 3,4 (s, 3H) et 3,6 (s, 1H)

Cyclisation de la chloramine 33 dans l'acide trifluoracétique. Obtention des molécules 36, 38, 39, 40, 42, 43 et 45.

Dans un ballon de 250 cm^3 à large col, on met 100 cm^3 d'acide trifluoracétique pur. On refroidit cet acide à environ -5° (glace sel) en le protégeant par un tube à $CaCl_2$, puis on enlève ce tube et on ajoute goutte à goutte et très lentement 10 g (0,052 mole) de chloramine 33. Le mélange est très exothermique et il faut verser la chloramine dans l'acide et non l'inverse.

On contrôle l'addition de la chloramine de façon à maintenir la température du mélange à environ 5°. Un quart d'heure après l'addition, l'acide trifluoracétique est distillé sous vide (trompe à eau) en chauffant légèrement.

Le résidu de cette distillation est dissous dans 100 cm^3 de méthanol et on ajoute par petites portions 10 à 15 g de K_2CO_3 de façon à neutraliser l'acide résiduel et à rendre le milieu basique (pH 9-10).

Après refroidissement, on évapore le méthanol sous vide et on reprend le résidu avec un minimum d'eau.

Cette phase aqueuse est extraite au chloroforme (4 à 5 fois) puis la phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée de NaCl.

On la sèche sur sulfate de magnésium puis on évapore le solvant sous vide. On obtient ainsi un liquide brun rouge (Rdt. brut 25 à 30 %) plus ou moins mobile.

On distille ce résidu sous 0,1 mm (Eb. 40 à 100°C) ce qui permet d'obtenir environ 2,5 g de produit liquide incolore (20 à 25 %).

L'examen de ce liquide en CPV (voir page 54) (colonne polyéthylèneglycol 4000, OH^-, 20 %, 2 mètres) montre la présence de sept produits dont les structures sont, dans l'ordre d'élution 38, 42, 36, 39, 40, 43 et 45.

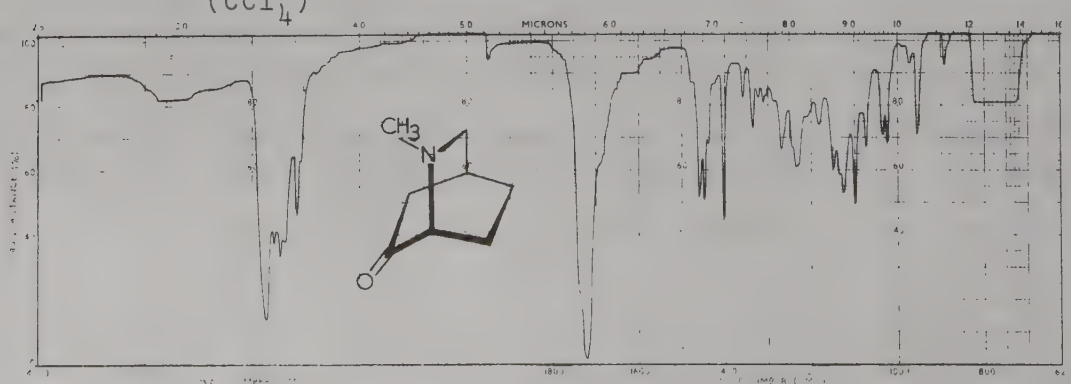
La séparation de l'aminocétone 36 et du chlorure 39 doit être effectuée sur une colonne d'huile de silicones (DC 200, 15 %, 3 mètres, 140°) car ils sont élués avec la même vitesse sur colonne polyéthyléneglycol.

Les résultats sont sensiblement identiques si l'on irradie la solution de chloramine dans l'acide trifluoracétique par la lumière ultraviolette d'une lampe de 80, 150 ou 450 Watts, après avoir purgé le mélange par un courant d'azote R (une demie heure).

Caractéristiques de ces différentes molécules.

36 Picrate F : 230-232°C

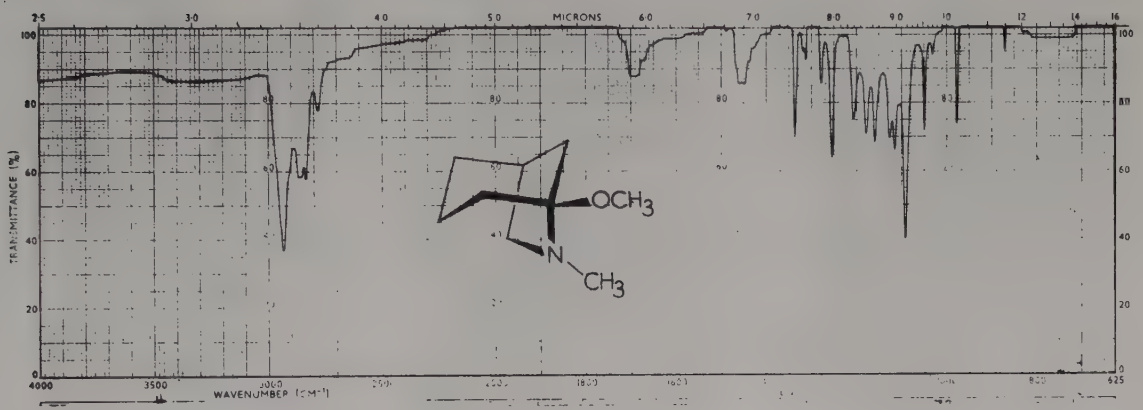
$IR_{(CCl_4)}$:



$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 56
Masse : M^+ = 139,099708 ($C_8H_{13}NO$ = 139,09989)

38

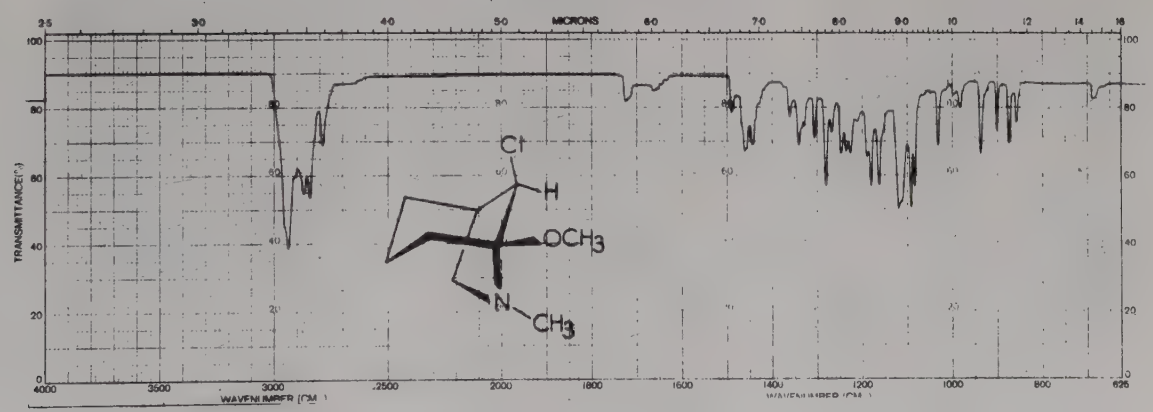
Picrate F : 190°C
$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 58
Masse : M^+ = 155 $C_9H_{17}NO$
$IR_{(CCl_4)}$:



39

Picrate F : 185-190°C

$IR_{(CCl_4)}$:

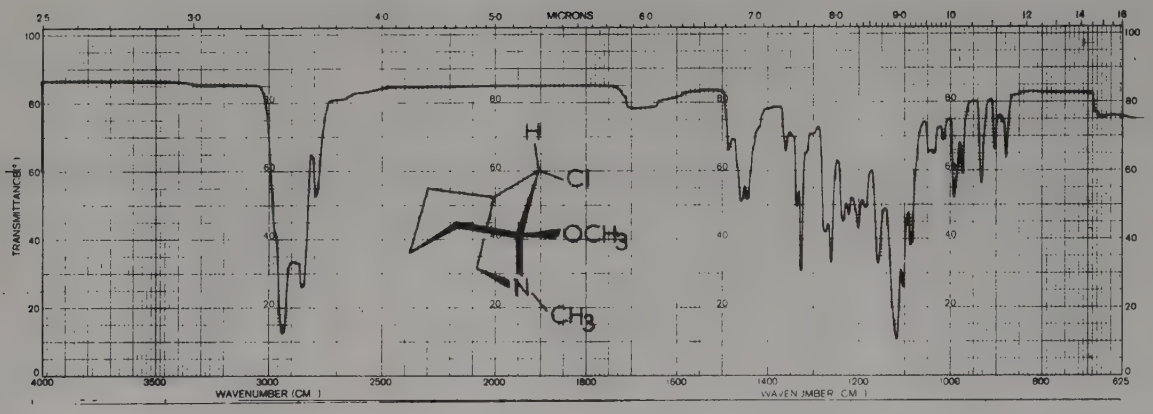


$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 61
Masse : M^+ = 189,09182
M-Cl = 154,12247
($C_9H_{16}NO$ calculé = 154,123182)
donc 39 a comme formule $C_9H_{16}NOCl$

40

Picrate F : 200°C

$IR_{(CCl_4)}$:



$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 63

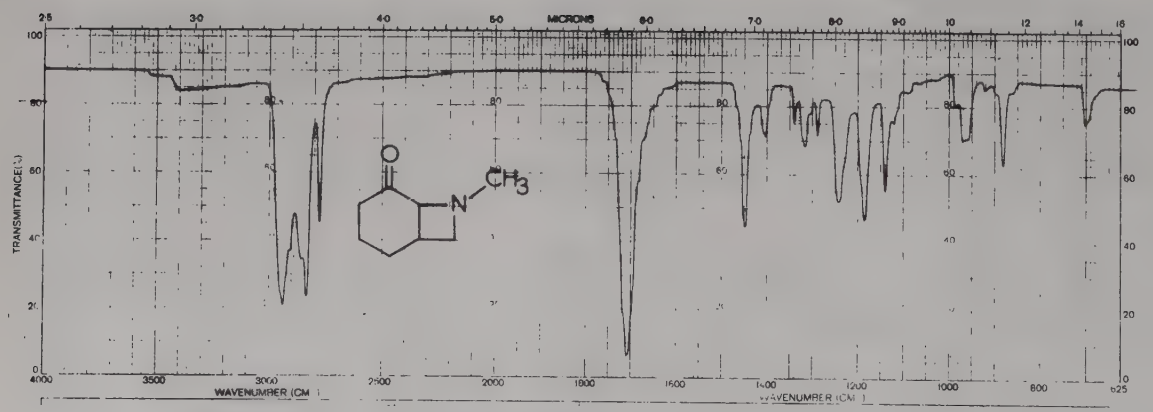
Masse : M^+ = 189 $C_9H_{16}NOCl$

M^+-Cl = 154,12338 $C_9H_{16}NO$ = 154,12318

donc 40 a comme formule C_9H_6NOCl

42

$IR_{(CCl_4)}$:

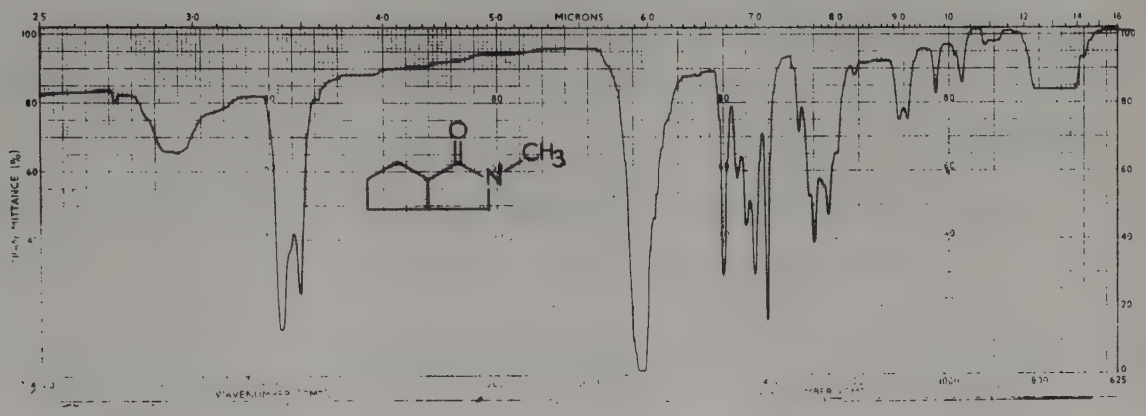


$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 67

Masse : M^+ = 139 $C_8H_{13}NO$

43

IR (CCl_4) :



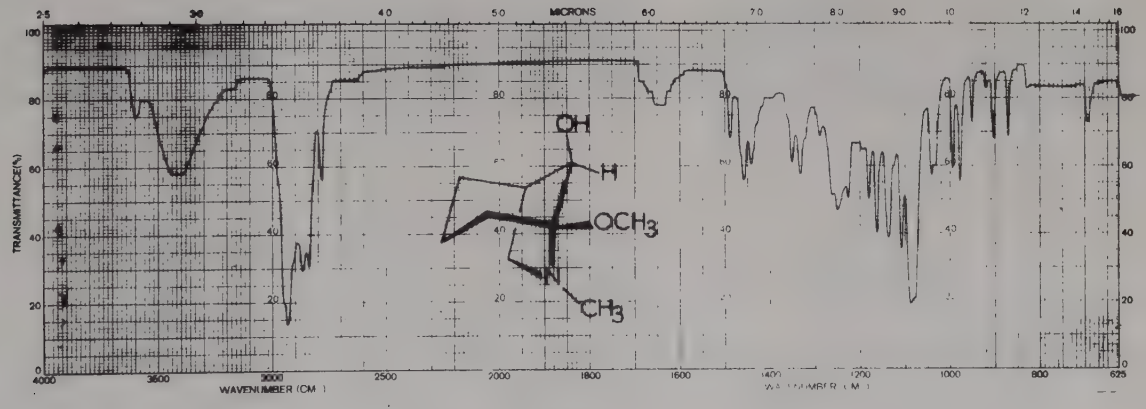
RMN ($CDCl_3$) : voir page 69

Masse : M^+ = 139,098985

$C_8H_{13}NO$ Calc. = 139,099708

45

IR (CCl_4)



RMN ($CDCl_3$) : voir page 70

Masse : M^+ = 171 $C_9H_{17}NO_2$

Hydrogénolyse de 36.

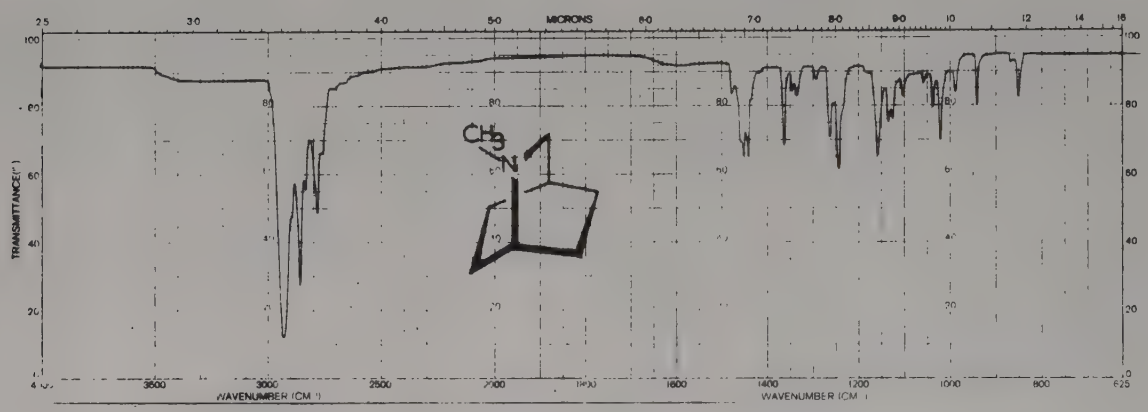
400 mg ($2,8\ 10^{-3}$ moles) de 36 sont dissous dans 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N et placé dans un petit flacon de 50 cm^3 en verre épais. On ajoute 200 mg d'oxyde de platine (FLUKA) et on établit dans le flacon une pression de 3 atmosphères pendant 3 heures en agitant (agitateur magnétique). La solution est ensuite filtrée puis on la rend basique (NaOH, PH 9-10), après quoi on l'extrait à l'éther. La phase organique, séchée sur $MgSO_4$, est ensuite distillée

(p. atmosphérique) ce qui donne 330 mg d'un produit incolore qui est examiné en CPV (colonne SE 30, 15 %, 2 m, 90°). Le produit de départ a disparu de façon pratiquement totale et un produit unique (plus rapidement élué) apparait.

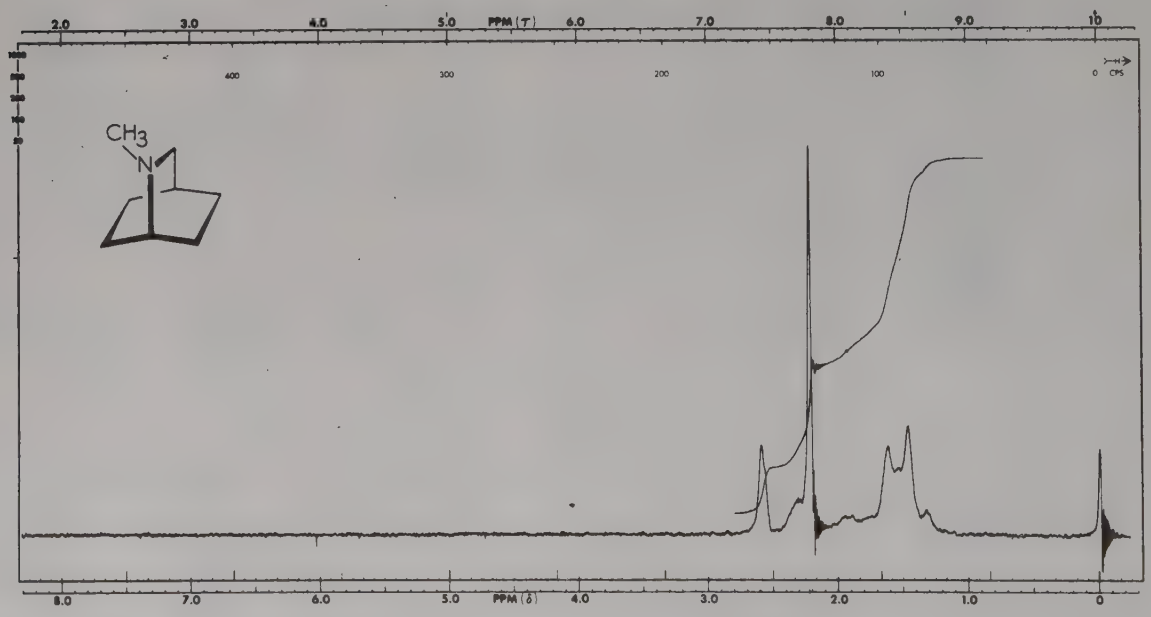
Ce produit, piégé, présente les caractéristiques suivantes :

Picrate F : 283-285°C (litt. 283-284 dec) (93)

IR (CCl_4) :



RMN (CCl_4) :



Masse : $M^+ = 125$ $C_8H_{15}N$

Réduction de 39.

Dans un ballon de 100 cm^3 à trois cols on met 370 mg ($2\ 10^{-3}$ moles) de chlorure 39 dissous dans 20 cm^3 de tertiobutanol. On ajoute 500 mg de sodium que l'on met en deux ou trois portions dans un intervalle de trois ou quatre heures.

On porte l'alcool à ébullition avant cette addition. Quand tout le sodium a été consommé on laisse encore reposer pendant 36 heures. On réduit alors par distillation la quantité de tertiobutanol, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée, séchée sur sulfate de magnésium est distillée à pression atmosphérique. Le résidu liquide est examiné en CPV (colonne polyéthyléneglycol 4000, 15 %, OH^-, 2 mètres, 130°) ce qui indique la présence de 66 % de chlorure résiduel et de 33 % d'un produit que l'on piège et dont les données spectroscopiques sont identiques à celles du méthoxy-5, méthyl-6, aza-6, bicyclo (3,2,1) octane 38.

Réduction de 40.

Le chlorure 40, traité dans les mêmes conditions que 39 (ci-dessus) donne un produit brut dont l'examen en CPV montre la disparition totale du produit de départ et la formation du même composé 38 (unique).

Réduction de 43 en amine 44.

Dans un ballon de 100 cm^3 à trois cols muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium, on place 300 mg de $LiAlH_4$ en suspension dans 10 cm^3 d'éther anhydre. On ajoute lentement 333 mg ($1,8\ 10^{-3}$ mole) d'amide 43 dans 10 cm^3 d'éther sec, puis on porte à ébullition pendant 12 heures.

On refroidit avec un bain de glace et ajoute 1,2 cc de NaOH 15 % en agitant fortement pendant un quart d'heure. On filtre le précipité qui est lavé plusieurs fois à l'éther, les phases éthérées réunies sont lavées à l'eau, plus séchées sur $MgSO_4$.

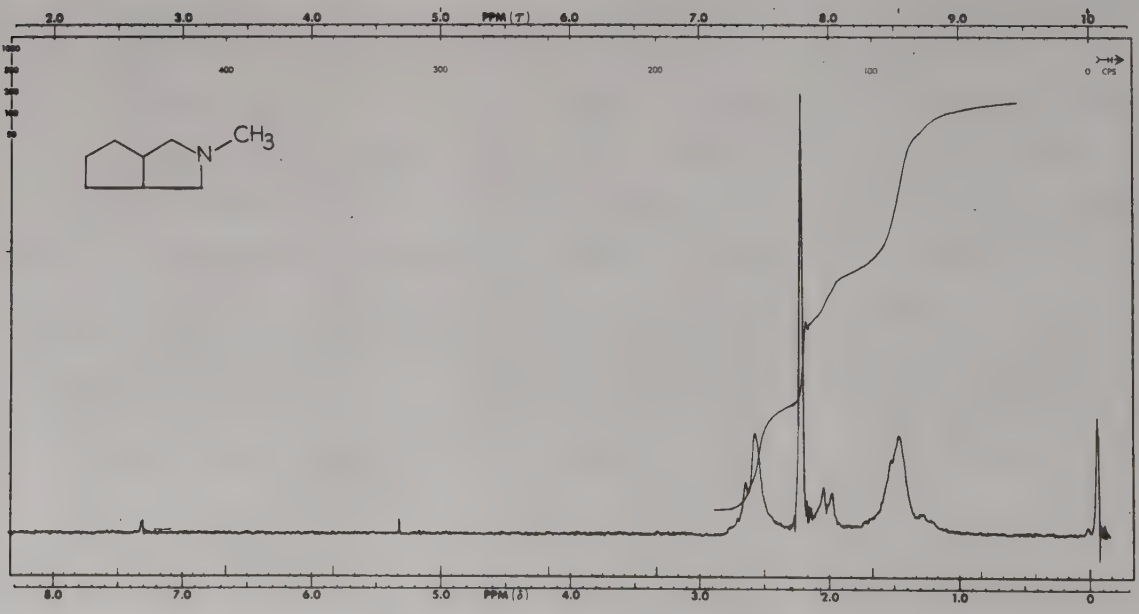
L'éther est distillé (p. atmosphérique) ce qui permet l'obtention d'un produit liquide, clair, à forte odeur d'amine.

L'examen de ce résidu par CPV (colonne polyéthylèneglycol 4000, OH^-, 3 mètres, 150°, 30%) montre l'apparition d'un produit unique que l'on piège et dont les caractéristiques sont identiques à celles de l'amine 44 préparée selon la méthode décrite par RICE et GROGAN (97) à partir de l'anhydride-1,2 cyclopentane carboxylique

Picrate F : 226-227°C, litt. (97) : 226°-227°C
Le point de fusion du mélange des deux picrate est inchangé

IR (CCl_4) :

RMN $(CDCl_3)$:



Cyclisation de 32 en présence de chlorure d'aluminium.

Dans un ballon bicol de 20 cm^3 muni d'un piège à $CaCl_2$, d'une ampoule à addition et d'un agitateur magnétique, on ajoute 1 g ($6,5\ 10^{-3}$ moles) d'amine 32 à une suspension de 2,6 g (0,02 mole) de chlorure d'aluminium en poudre (redistillé)* dans 5 cm^3 de chlorure de méthylène (fraichement distillé sur $CaCl_2$) et refroidie à 0°.

On laisse sous agitation pendant une demie heure, puis on jette cette suspension dans un mélange (7 cm^3) d'HCl concentré contenant de la glace (30 g). L'ensemble est extrait une première fois, puis la phase aqueuse est rendue basique par addition de NaOH (50 %) (PH 10).

Cette solution, extraite de la façon habituelle donne, après séchage et évaporation du solvant, 900 mg de produit brut (Rdt. 90 %).

Celui-ci est traité par une solution concentrée de bisulfite de sodium (15 cm^3) puis on ajoute de l'eau jusqu'à dissolution totale. L'extraction de cette solution avec du chloroforme permet d'obtenir, après séchage ($MgSO_4$) et distillation du solvant 200 mg (20 %) d'aminoéther 38, pratiquement pur en CPV (colonne polyéthylèneglycol 4000, 15 %, 1,5 mètre, 130°).

Préparation de l'aminocétone 36 à partir de 32.

Dans un ballon de 500 cm^3 à trois tubulures on met 15,5 g (0,1 mole) d'amine 32 dissoute dans 300 cm^3 d'éther anhydre. En agitant vigoureusement, on fait barboter dans cette solution un courant d'acide bromhydrique gazeux préalablement séché par passage dans deux flacons laveurs garnis respectivement d'acide sulfurique concentré et de chlorure de calcium. Il se forme immédiatement un précipité blanc.

On arrête le dégagement de HBr lorsque toute l'amine a été précipitée sous forme de bromhydrate (environ un quart d'heure)

* *Nous sommes reconnaissants à la Société UGINE-KUHLMANN (Marseille) qui nous a gracieusement procuré cette qualité de catalyseur.*

puis on évapore sous vide la majorité de l'éther (trompe à eau).

Lorsqu'il ne reste qu'environ 20 cm^3 d'éther, on arrête l'évaporation et on dissous le précipité dans 100 cm^3 d'acide acétique glacial, puis on additionne goutte à goutte, en agitant vigoureusement, 14,8 g de brome (0,185 mole) dissous dans 30 cm^3 d'acide acétique glacial. La décoloration est immédiate.

Lorsque tout le brome a été consommé, on ajuste le pH de la solution à pH5 par addition de pastilles de soude (en plusieurs fois) puis on passe à pH12 avec de l'ammoniaque concentrée. Ces deux opérations sont effectuées en agitant fortement et en refroidissant le milieu (eau-glace).

On abandonne la solution à température ordinaire pendant 4 heures, puis on l'extrait soigneusement avec du chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées (2 à 3 fois) avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur $MgSO_4$.

Après filtration et évaporation du solvant, on obtient un liquide brun que l'on distille (42°/0,05 mm) ce qui permet d'obtenir 7 g (50 %) de N-méthyl, aza-6, bicyclo (2,2,2) octanone-6 **36**. (voir ses caractéristiques décrites précédemment).

Cyclisation de la chloramine **33** en présence de nitrate d'argent.

Dans un ballon de 100 cm^3 à deux cols, muni d'un réfrigérant à boules et d'une ampoule à addition, on met 50 cm^3 d'acétone fraîchement distillée sur $KMnO_4$ et on ajoute, en agitant vigoureusement (agitation magnétique) de façon à le maintenir en suspension, 5,4 g de nitrate d'argent pulvérisé. On additionne alors 6 g (0,031 mole) de chloramine **33**.

Il y a un léger dégagement de chaleur et le milieu noircit rapidement (brun-noir).

On porte à ébullition pendant 2 heures puis on évapore le solvant sous vide (trompe à eau). Le résidu est repris dans un minimum de chloroforme (5 cm^3) et on le filtre sur une colonne d'alumine neutre selon BROCKMANN (20x2,5 cm). On élue avec 500 cm^3 d'un

mélange éther de pétrole-chloroforme (1/1) puis on évapore les solvants sous vide.

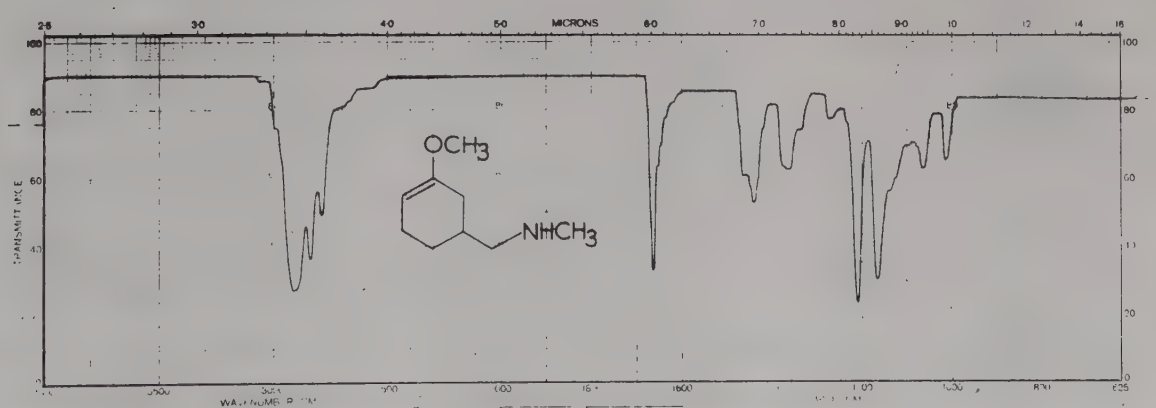
Le résidu liquide obtenu est distillé (50-80°/0,05 mm) ce qui permet d'obtenir 2 g (33 %) d'un mélange des deux chlorures 39 (65 %) et 40 (35 %) qui peuvent être séparés par CPV (huile de silicones DC 200, 15 %, 2 mètres, 160°, ou polyéthylèneglycol 4000, 15 %, OH^-, 2 mètres, 180°) (voir leurs caractéristiques déjà décrites).

Obtention de l'amine 49 par équilibration de 32.

On met 2 g d'amine 33 en solution dans 20 cm^3 d'eau, rajoute 2 cm^3 d'acide acétique et laisse pendant une demie heure. Après quoi on passe en milieu basique (NaOH 30 %) puis extrait de façon habituelle et évapore le solvant (éther). Le résidu, examiné en CPV (colonne polyéthylèneglycol 4000, 15 %, OH^-, 2 mètres, 130°), montre la présence de quatre produits. Le premier pic correspond à l'amine de départ, le deuxième à l'amine 49. Nous n'avons pas, pour l'instant, réussi à déterminer la structure des deux autres produits.

Les caractéristiques de 49 sont les suivantes :

$IR_{(CCl_4)}$:



$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 79

Cyclisation de la chloramine 50.

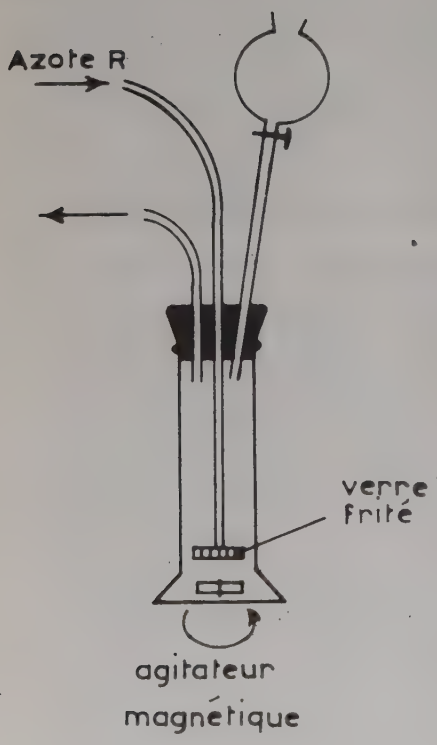
230 mg de 49 sont transformés en chloramine de la façon habituelle (voir préparation de 33) par réaction avec 3 cm^3 d'hypochlorite de sodium 1M.

Cette chloramine est additionnée à une suspension de 200 mg de nitrate d'argent pulvérisé dans de l'acétone (voir cyclisation de 33).

Après filtration sur colonne d'alumine on obtient un liquide clair qui, examiné en CPV (colonne huile de silicones DC 200, 15 %, 1,5 mètre, 130°) montre la présence d'un produit unique.

Ce produit, piégé, donne un spectre IR identique à celui de la méthyl-2, aza-2, bicyclo (2,2,2) octanone-6 36.

Cyclisation de 33 selon la méthode de NEALE.

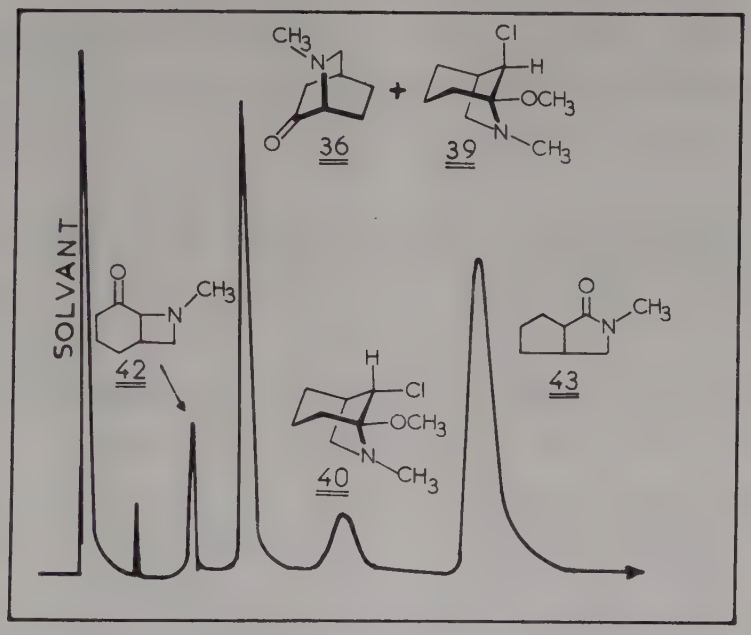


Dans un récipient allongé (flacon laveur) muni d'un plongeur en verre fritté (voir schéma ci-contre) on met 25 cm^3 d'acide trifluoracétique pur, 1 cm^3 d'eau et 3 g de sulfate ferreux pulvérisé. Le flacon est bouché soigneusement et on fait passer lentement, un courant d'azote R (en agitant vivement), pendant une demie heure. On refroidit cette solution dans un mélange glace-sel aux environs de -5 à -10°C puis on ajoute la chloramine 33 (5 g, 0,027 mole) goutte à goutte, de façon à maintenir la température à +5°C environ. Quand l'addition est terminée (réaction très exothermique) on laisse revenir à température ambiante puis on distille la majeure partie de l'acide sous vide (trompe à eau) en chauffant légèrement.

Le résidu brun obtenu est dissous dans 30 cm^3 de méthanol et traité à ébullition par 7 g de K_2CO_3 pendant 2 heures, puis le méthanol est évaporé sous vide.

Le résidu, repris par un minimum d'eau, est extrait au chloroforme, séché sur $MgSO_4$, puis le solvant est évaporé et le résidu distillé (50-100°/0,01 mm).

L'examen par CPV (colonne polyéthylèneglycol 4000, 20 %, OH^-, 180°) du distillat montre la présence de quatre pics qui correspondent aux différentes molécules indiquées sur le graphique ci-dessous.



L'aminocétone 36 et le chlorure 39 peuvent être séparés sur une colonne d'huile de silicones (DC 200, 15 %, 130°, 1,5 mètre)

Cyclisation de 33 en milieu neutre.

Dans le même appareil que précédemment, on place 9,45 g (0,05 mole) de chloramine 33 dissoute dans 100 cm^3 de tertiobutanol contenant 0,016 mole de tétrachlorure de titane. On purge soigneusement cette solution à l'azote R (une demie heure) puis on ajoute en agitant fortement la solution de trichlorure de titane.

On arrête cette addition lorsque la coloration persiste, ce qui nécessite l'addition d'environ 0,02 mole de trichlorure (3,8 g = 75 cm^3 de solution). On alcalinise cette solution avec de la soude à 10 %, filtre, puis extrait avec du chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous vide. On obtient ainsi un liquide visqueux que l'on distille (50-100°/0,01 mm) pour obtenir 2,150 g (23 %) d'un mélange que l'on analyse et sépare par CPV (colonne huile de silicones DC 200, 15 %, 1,5 mètre, 140°).

La manipulation est la même si l'on remplace le tertiobutanol par un mélange acide acétique-eau (50/50). On obtient environ 20 % de mélange distillé.

Préparation de la N-méthyl, méthylamido-3 cyclohexanone 71.

Dans un ballon de 250 cm^3 on met 20 g (0,125 mole) d'éther d'énol 18 en solution dans 120 cm^3 d'une solution aqueuse de HCl à 4 %. On agite cette solution pendant cinq heures et demi puis on chasse l'eau sous vide en chauffant légèrement. On obtient ainsi une huile visqueuse orangée (18 g) qui cristallise (rendement quantitatif). En général, la suite des opérations est effectuée sur le produit brut. Pour les analyses, on peut récupérer un produit bien cristallisé en rendant la solution basique par addition de Na_2CO_3, puis en l'extrayant au chlorure de méthylène. Par recristallisation de ce produit dans un mélange benzène-éther de pétrole on obtient des cristaux blancs en étoile.

F : 107,5-108°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3460 et 3350 ν(N-H) ; 1710 ν(C=O) et 1670 cm^{-1} ν(C=O) amide

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 1,5 à 2,7 (m, 9H) ; 2,82 (d, 3H) et 6,3 (m, 1H)

Préparation de l'éthylènecétal 72.

Dans un ballon de 500 cm^3 muni d'un séparateur d'eau, 18 g (0,12 mole) de 71 sont chauffés à reflux avec 200 cm^3 de

benzène, 11 cm^3 de glycol et quelques cristaux d'acide paratoluènesulfonique, pendant une quinzaine d'heures. Après réaction, la phase organique est lavée avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Les phases aqueuses réunies sont extraites au chloroforme et au benzène plusieurs fois. Les phasesorganiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis les solvants sont évaporés sous vide.

On obtient 18,5 g de produit brut (78 %). La recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole (20-80 %) est difficile mais permet d'obtenir un solide blanc pour analyses.

Le produit est généralement utilisé brut pour la suite des opérations.

F : 100°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3460 et 3350 ν(N-H) ; 1650 ν(C=O) amide et 1050-1100 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 1,4 à 2 (m, 8H) ; 2,2 à 2,7 (m, 1H) 2,85 (d, 3H) ; 4,0 (s, 4H) et 6,0 (m, 1H)

Réduction de 72. Obtention de l'amine 73.

18,5 g de 72 (0,093 mole) en solution dans 100 cm^3 de THF anhydre sont ajoutés lentement à 3,8 g (0,1 mole) de $LiAlH_4$ en suspension dans 150 cm^3 de THF anhydre (dans un réacteur de 1 litre muni d'un agitateur, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium).

On chauffe à reflux en agitant pendant une dizaine d'heures, puis on refroidit dans un bain de glace. On ajoute 3,8 cc d'eau, 3,8 cc de NaOH 15 % puis 11,4 cc d'eau, le tout en agitant fortement. Après filtration du précipité que l'on lave soigneusement on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant. On obtient ainsi 14,5 d'amine (80 %) que l'on distille pour obtenir 9,3 g (52 %) de 73.

$Eb_{0,05\ mm\ Hg}$: 64°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3400 ν(N-H) ; plus de C=O à 1650 et 1050-1100 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1 à 2 (m, 10H) ; 2,50 (m, 5H) et 4,0 (s, 4H)

Préparation de la N-chloramine 74.

9,3 g d'amine 73 (0,05 mole) en solution dans 50 cm^3 de chlorure de méthylène, sont mélangés à 100 cm^3 d'hypochlorite de sodium 1M (0,1 mole) et agités vigoureusement pendant une heure et demi à température ambiante et à l'obscurité (ballon enveloppé dans du papier d'aluminium). Après extraction et traitement habituel on isole 10,5 g de N-chloramine (94 %) qui sera utilisée brute pour la cyclisation.

$IR_{(CHCl_3)}$: semblable à celui de l'amine sauf disparition de la bande attribuée à la vibration N-H (3400 cm^{-1})

$RMN_{(CHCl_3)}$: δ ppm = 1,15 à 2,1 (m, 9H) ; 2,70 (s, 1H) ; 2,80 (s, 1H) ; 2,93 (s, 3H) et 4,0 (s, 4H)

Cyclisation de la N-chloramine 74.

La méthode utilisée est la même que celle décrite pour la cyclisation de 33. Après évaporation de l'acide trifluoracétique, traitement basique (K_2CO_3) extraction et distillation (50-70°/0,05 mm), on obtient, à partir des 10,5 g de chloramine préparée précédemment, 730 mg (7 %) de liquide incolore dont l'analyse en CPV (colonne huile de silicones DC 200, 15 %, 130°) montre qu'il contient un composé majoritaire qui représente 70 % du mélange. Les spectres IR et RMN de ce composé piégé sont superposables à ceux de 36. Il n'y a pas d'aminocétone 26.

Préparation du carboéthoxy-4 cyclohexanol 80.

50 g (0,3 mole) de parahydroxybenzoate d'éthyle, dissous dans 150 cm^3 d'éthanol et placés dans une bombe à hydrogénation (500 cm^3) en présence de 4 à 5 g de nickel de RANEY, sont hydrogénés

sous 160 kg d'hydrogène à 160° (3-4 heures). On laisse refroidir et on filtre le catalyseur sur deux entonnoirs placés l'un au-dessus de l'autre et garnis de papier filtre.

Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est distillé pour donner 44 g de carboéthoxy-4, cyclohexanol 80 (Rdt. 85 %).

$Eb_{0,5\ mm\ Hg}$: 100°C

$IR_{(CCl_4)}$: 3620 et 3450 ν(O-H) et 1730 cm^{-1} ν(C=O)

RMN : δ ppm = 1,25 (t, 3H) ; 1,40 à 2,50 (m, 10H) 3,47 (s, 1H) et 4,12 (q, 2H)

Préparation de la carboéthoxy-4 cyclohexanone 81.

Dans un réacteur de 1 litre muni d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant à boules et d'un agitateur, on place 137 g de 80 (0,8 mole) dans 350 cm^3 d'éther. On additionne lentement, de façon à maintenir le reflux, une solution de 87 g de bichromate de potassium dans 430 cm^3 d'eau et 65 cm^3 d'acide sulfurique concentré.

Quand l'addition est terminée, on chauffe à reflux pendant 3 heures en agitant énergiquement puis on laisse refroidir.

Les deux phases sont décantées, la phase aqueuse lavée plusieurs fois à l'éther, puis les phases organiques réunies lavées à l'eau puis avec une solution de bicarbonate de sodium et encore à l'eau.

Le solvant est séché et évaporé, le résidu est distillé pour donner 128 g (90 %) de carboéthoxy-4 cyclohexanone.

$Eb_{5\ mm\ Hg}$: 118°C

$IR_{(CCl_4)}$: 1710-1730 cm^{-1} bande large ν(C=O) cétone et ν(C=O) ester

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,26 (t, 3H) ; 1,50 à 3,0 (m, 9H) et 4,16 (q, 2H)

Préparation de l'éthylènecétal correspondant 82.

Dans un ballon de 1 litre muni d'un séparateur d'eau on met 40 g (0,235 mole) de 81, 20 g d'éthylèneglycol, 500 cm^3 de benzène et quelques centaines de mg d'acide paratoluènesulfonique.

Après ébullition pendant 10 heures, on récupère 4,7 cm^3 d'eau. On refroidit la solution et la lave avec une solution diluée de carbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé.

Le résidu est distillé sous vide ce qui permet d'obtenir 41 g de 82 (Rdt. 80 %).

$Eb_{0,4\ mm\ Hg}$: 98°C

$IR_{(CCl_4)}$: 1730 ν(C=O) ester et 1100 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,25 (t, 3H) ; 1,80 (m, 9H) ; 3,87 (s, 4H) et 4,1 (q, 2H).

Préparation de l'amide 83.

Dans un ballon de 1 litre, 50 g d'ester 82 (0,235 mole) sont dissous dans 400 cm^3 de méthanol dans lequel on a mis préalablement 300 mg de sodium. On distille dans ce ballon 80 g (2,6 moles) de méthylamine et on le bouche soigneusement. On laisse reposer pendant douze heures puis on évapore, sous vide, la méthylamine et le méthanol. On obtient ainsi une masse blanche cristallisée que l'on dissous dans 200 cm^3 de chlorure de méthylène. On rajoute un minimum d'eau de façon à dissoudre le produit insoluble dans la phase organique.

Cette phase organique est décantée, lavée une fois avec très peu de solution saturée à NaCl. Les phases aqueuses réunies sont extraites (CH_2Cl_2) et les phases organiques réunies séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées.

On obtient ainsi 37 g d'amide 83 cristallisé (Rdt. 74 %).

F : 139-140°C

$IR_{(CHCl_3)}$: 3460 ν(N-H) ; 1655 ν(C=O) et 100 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CDCl_3)}$: δ ppm = 1,80 (m, 9H) ; 2,80 (d, 3H) ; 3,95 (s, 4H) et 6,40 (m, 1H)

Préparation de l'amine 84.

Dans un réacteur de 1 litre muni d'un agitateur, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium, on place 7 g de $LiAlH_4$ en suspension dans 100 cm^3 de THF anhydre. On ajoute lentement, en agitant, une solution de 37 g (0,185 mole) d'amide 83 dans 400 cm^3 de THF anhydre.

A la fin de l'addition, on porte à ébullition pendant 10 heures, puis on refroidit dans un bain de glace.

On ajoute successivement, en agitant fortement, 7 cm^3 d'eau, 7 cm^3 de NaOH 15 % et 21 cm^3 d'eau. On laisse sous agitation pendant environ un quart d'heure.

Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois avec du THF bouillant. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis on évapore le solvant. Le résidu est distillé ce qui permet d'obtenir 27 g (78 %) d'amine 84.

$Eb_{0,1\ mm\ Hg}$: 76°C

$IR_{(CCl_4)}$: 3350 ν(N-H) ; plus de ν(C=O) ; 1100 cm^{-1} ν(C-O)

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,1 à 1,9 (m, 9H) ; 2,37 (s, 5H) et 3,85 (s, 4H)

Préparation de la chloramine 85.

Cette chloramine est préparée de la façon habituelle (voir préparation de 33 et 50) avec un rendement pratiquement quantitatif.

Cyclisation de 85.

On ajoute goutte à goutte 5 g (0,023 mole) de chloramine 85 dans 100 cm^3 d'acide trifluoracétique, et on laisse reposer pendant une heure puis on distille l'acide sous vide.

Le résidu brun est dissous dans 100 cm^3 de méthanol et on ajoute 7 g de K_2CO_3. On porte à ébullition pendant une heure et

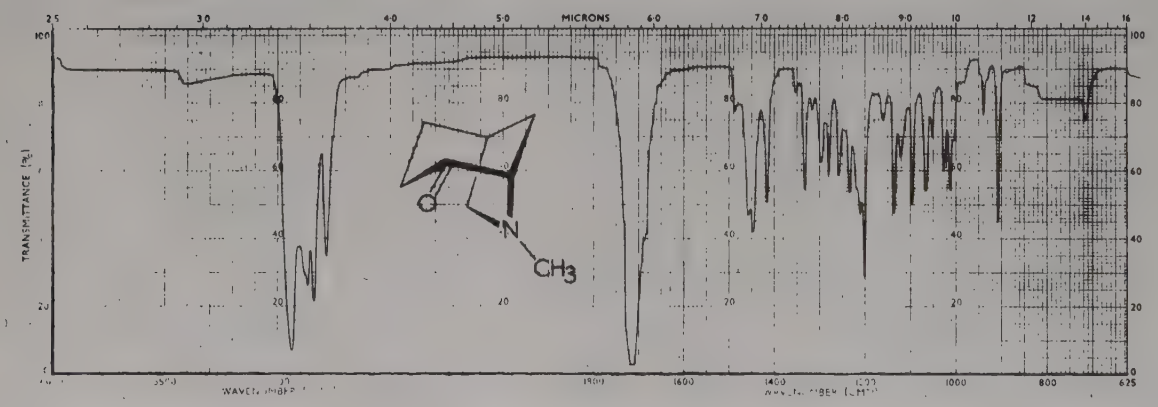
demi puis on évapore le solvant. Le résidu est repris dans un minimum d'eau et cette phase est extraite soigneusement au chloroforme Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

Le résidu brun liquide est filtré sur une colonne d'alumine neutre (selon BROCKMAN) (20x2 cm) en éluant avec un mélange éther de pétrole-chloroforme (2/1). Les solvants sont évaporés et le résidu est distillé ce qui permet d'obtenir 800 mg (26 % à partir de l'amine 84) d'aminocétone 86. Celle-ci peut être encore purifiée en CPV (colonne huile de silicones DC 200, 15 %, 1,5 mètre, 150°C).

$Eb_{0,1\ mm\ Hg}$: 42°C

F picrate : 215° déc.

$IR_{(CCl_4)}$:



$RMN_{(CCl_4)}$: voir page 117

Hydrogénolyse de 86.

250 mg de 86 ($1,5\ 10^{-3}$ mole) dissous dans 10 cm^3 de HCl 1N sont traités par de l'hydrogène (sous 3 atmosphères) en présence de 100 mg d'oxyde de platine (voir hydrogénolyses de 26 et de 36).

On obtient ainsi de façon pratiquement quantitative l'amine 27 identifiée par comparaison de ses spectres IR et RMN et par le point de fusion de son picrate.

Préparation du dérivé 102.

Dans un ballon tricol de 100 cm^3, muni d'un réfrigérant à boules protégé par un tube à chlorure de calcium, d'une entrée de gaz, d'une ampoule à addition et d'une agitation magnétique, on place 30 cm^3 d'éther anhydre et 120 mg de lithium en très petites lamelles. On fait passer un courant d'azote R pendant un quart d'heure, puis on ajoute, sous atmosphère d'azote (ballon en baudruche) 1,13 g de bromobenzène. On porte à ébullition jusqu'à disparition de tout le métal puis, après refroidissement, on ajoute goutte à goutte 1 g d'aminocétone 86 (0,055 mole). On porte à reflux pendant encore 3 heures, puis on refroidit dans un bain de glace et rajoute 20 cm^3 d'eau,puis une solution d'HCl (20 %) jusqu'à pH 3-4.

La phase aqueuse est alors rendue basique (pH 10) par addition d'une solution de soude (50 %), puis extraite soigneusement à l'éther.

La phase éthérée, lavée à l'eau et séchée sur $MgSO_4$ est évaporée. Le résidu solide obtenu est sublimé (90°/15 mm) ce qui permet d'obtenir 660 mg (43 %) de produit blanc en aiguilles, dont les caractéristiques sont les suivantes :

F : 62°C

$IR_{(CCl_4)}$: 3480 cm^{-1} ν(O-H)

$RMN_{(CCl_4)}$: δ ppm = 1,0 à 2,50 (m, 8H) ; 2,52 (s, 3H) ; 2,60 à 3,70 (m, 2H) ; 3,30 (s, 1H) et 7,30 (m, 5H)

BIBLIOGRAPHIE

1) M. GATES et G. TSCHUDI J. am. chem. Soc. (1956) 78 1380

2) G. BUCHI, D.L. COFFEN, K. KOCSIS, P.E. SONNET et F.E. ZIEGLER J. am. chem. Soc. (1966) 88 3099

3) C.B. PAGE et A.R. PINDER J. Chem. Soc. (1964) 4811

4) E. HARDEGGER et H. OTT Helv. Chem. Acta (1955)

5) G. de STEVENS " Analgétics " Académic Press New York and London (1965) page 182

6) J. HOUBEN et A. PFAU Ber. (1916) 49 2294

7) F.R. HEWGILL et P.R. JEFFRIES J. Chem. Soc. (1955) 2767

8) J.P. BEGUE et M. FETIZON Bull. Soc. chim. France (1969)781

9) H.K. HALL Jr J. am. chem. Soc. (1960) 82 1209

10) M. GATES et S.P. MALCHICK J. am. chem. Soc. (1957)79 5546

11) Brevets Suisses N° 270546 (1951), 280367 (1952)

12) B. L. FOX et H.M. ROSENBERG Chem. Communications (1969)1115

13) P. BRUN, R. FURSTOSS, P. TEISSIER, W. TUBIANA et B. WAEGELL C.R. Acad. Sc. Paris (1969) 269 C 427

14) C. MELKI Thèse de Spécialité Fac. des Sciences St Charles Marseille. (le 1/ 7/ 1971)

15) W.A.M. DAVIES, A.R. PINDER et I.G. MORRIS Tetrahedron (1962) 18 405

16) B.P. THILL et H.S. AARON J. Org. chem. (1968) 33 4376

17) O. MUMM, J. DIEDRICHSEN Ann. (1939) 598 195

18) K. SCHENKER, J. DRUEY Helv. Chim. Acta (1959) 42 1971
(1962) 45 1344

19) M. SAUNDERS et E.H. GOLD J. Org. Chem. (1962) 27 1439

20 T. AGAWA, S.I. MILLER J. am. chem. Soc.(1961) 83 442

21) G. KRESZE, R. ALBRECHT Chem. Ber. (1964) 97 490

22) J.M. BIEHLER, J.P. FLEURY Tetrahedron Letters (1968) 4227

23) M.P. CAVA, C.K. WILKINS Jr, D.R. DALTON et K. BESSHO
J. Org. Chem. (1965) 30 3772

24) R. MERTEN et G. MULLER Angew. Chem. (1962) 74 866

25) E.L. MAY J. Org. Chem (1956) 21 223

26) M.J. SULLIVAN Dissert. Abstracts (1958) 19 682

27) E.J. MORICONI et P.H. MAZZOCHI J. Org. Chem. (1966) 31 1372

28) E.J. COREY, MASAJI OHNO, R.B. MITRA et P. VATAKENCHERRY
J. am. chem. Soc. (1964) 86 478

29) G. STORK et J.E. DOLFINI J. am.chem. Soc. (1963) 85 2872

30) M. SHAMMA et H.R. RODRIGUEZ Tetrahedron (1968) 24 6583

31) A. RASSAT et P. REY Tetrahedron Sous presse

32) R. ROBINSON J. Chem. Soc. (1917) 111 762

33) R. WILLSTATTER " Die Alkaloïde " Gebrüder Borntraeger Berlin
(1931) 295

34) F.F. BLICKE et F.J. Mc CARTHY J. Org. Chem. (1959) 24 1379

35) E.F.L. ANET, G.K. HUGUES, D. MARMION et E. RITCHIE
Austr. Jr. Sc. Research (1950) sér. A 3 330

36) H.O. HOUSE, P.P. WICKHAM et H.C. MULLER J. am. chem. Soc.
(1962) 84 3139

37) J.J. PERIE et A. LATTES Bull. Soc. chim. France (1970) 583

38) J.J. PERIE, J.P. LAVAL et A. LATTES C.R. Acad. Sc. Paris
(1971) 272 C 1141

39) J.J. PERIE, J.P. LAVAL, J. ROUSSEL et A. LATTES
Tetrahedron Letters (1971) 4399

40) J.H. BOYER " Mecanism of Molécular Migrations "
Ed. Thyagarayan B.S. (1969) Vol. 2 page 267
New York, Interscience Publishers

41) E. WASSERMANN, R.W. MURRAY, W.A. YAGER, A.M. TROZZOLO et G. SMOLINSKY J. am. chem. Soc. (1967) 89 5076

42) A. REISER, F.W. WILLETS, G.C. TERRY, V. WILLIAMS et R. MARLEY Trans. Farad. Soc. (1968) 64 3265

43) R.K. SMALLEY et H. SUSCHITZKY Chem. and Ind. (1970) 42 1338

44) I. BROWN, O.E. EDWARDS, J.M. Mc INTOSH et D. VOCELLE Can. J. Chem. (1969) 47 2751

45) W. NAGATA, S. HIRAI, T. OKUMURA et K. KAWATA J. am. chem. Soc. (1968) 90 1650

46) R.S. NEALE et R.L. HINMAN J. am. chem. Soc. (1963) 85 2666

47) R.S. NEALE et E.B. WHIPPLE J. am. chem. Soc. (1964) 86 3130

48) R.S. NEALE J. am. chem. Soc. (1964) 86 5340

49) R.S. NEALE et M.R. WALSH J. am. chem. Soc. (1965) 87 1255

50) R.S. NEALE, M.R. WALSH et N.L. MARCUS J. Org. Chem. (1965) 30 3683

51) R.S. NEALE, N.L. MARCUS et R.G. SHEPPERS J. am. chem. Soc. (1966) 88 3051

52) R.S. NEALE Tetrahedron Letters (1966) 483

53) R.S. NEALE et N.L. MARCUS J. Org. Chem. (1967) 32 3263, 327

54) F. MINISCI et R. GALLI Tetrahedron Letters (1964) 167

55) F. MINISCI, R. GALLI et P. POLLINA Chimica Industria (Milan (1965) 47 736

56) F. MINISCI, R. GALLI et M. CECERE Chimica Industria (Milan (1966) 48 347

57) F. MINISCI, R. GALLI et M. CECERE Tetrahedron Letters (1966 3163

58) F. MINISCI et R. GALLI Chimica Industria (Milan) (1963) 45 1400

59) J.M. SURZUR, L. STELLA et P. TORDO Bull. Soc. chim. France (1970) 111 et 115

60) J.M. SURZUR, L. STELLA et R. NOUGUIER Tetrahedron Letters (1971) 903

61) J.M. SURZUR, L. STELLA et P. TORDO Tetrahedron Letters (1970) 3107

62) J.M. SURZUR, L. STELLA et P. TORDO Communication personnelle

63) G.A. RUSSEL J. am. chem. Soc. (1958) 80 4987

64) M.S. KHARASH et A. BONO J. Org. Chem. (1959) 24 606

65) J.K. KOCHI J. am. chem. Soc. (1962) 84 2785

66) M. JULIA et M. MAUMY Bull. Soc. chim. France (1968) 1603

67) J.M. SURZUR, L. STELLA et R. NOUGUIER Tetrahedron Letters (1971) 903

68) K. HEUSLER Tetrahedron Letters (1970) 97

69) S. WAWZONEK et P.J. THELEN J. am. chem. Soc. (1950) 72 2118

70) E.J. COREY et W.R. HERTLER J. am. chem. Soc. (1960) 82 1657

71) M.E. WOLFF Chem. Rev. (1963) 63 55

72) W.R. HERTLER et E.J. COREY J. Org. Chem. (1960) 24 572

73) P.G. GASSMAN et B.L. FOX J. Org. Chem. (1967) 32 3679

74) P.G. GASSMAN Acc. chem. Research (1970) 3 26

75) P.G. GASSMAN et R.L. CRYBERG J. am. chem. Soc. (1968) 90 1355

76) P.G. GASSMAN et R.L. CRYBERG J. am. chem. Soc. (1969) 91 2047

77) P.G. GASSMAN et J.H. DYGOS Tetrahedron Letters (1970) 4745

78) P. KOVACIC, M. K. LOWERY et P.D. ROSKOS Tetrahedron (1970) 26 529

79) M.E. MUNK, C.S. SODANO, R.L. Mc LEAN et T.H. HASKELL J. am. chem. Soc. (1967) 89 4158

80) A.J. BIRCH et M. Sc. D. PHIL Quart. Rev. (London) (1950) 4 69

81) A.J. BIRCH et H. SMITH Quart. Rev. (London) (1958) 12 17

82) J.H. BREWSTER J. am. chem. Soc. (1954) 76 6361

83) F.D. POPP et H.P. SCHULTZ Chem. Rev. (1962) 62 19

84) A.P. KRAPCHO et A.A. BOTHNER-BY J. am. chem. Soc. (1959) 81 3658 et (1960) 82 751

85) M.E. KUEHNE et B.F. LAMBERT J. am. chem. Soc. (1959) 81 4279

86) A.J. BIRCH J. Roy. Inst. Chem. (1957) 81 100

87) A.J. BIRCH, J. CYMERMAN - CRAIG et M. SLAYTOR Austr. J. Chem. (1955) 8 512

88) G. STORK et J.E. DOLFINI J. am. chem. Soc. (1963) 85 2872

89) W.F. GANNON et H.O HOUSE Org. Synth. (1960) 40 14

90) E.E. VAN TAMELEN et G.T. HILDAHL J. am. chem. Soc. (1956) 78 4405

91) P. BRUN, R. FURSTOSS, P. TEISSIER, W TUBIANA et B. WAEGELL C.R. Acad. Sc. Paris (1969) 269 C 427

92) L.P. REIFF et H.S. AARON Tetrahedron Letters (1967) 2329

93) I.G. MORRIS et A.R. PINDER J. Chem. Soc. (1963) 1841

94) W.J. GENSLER, C.D. GATSONIS et P.A. AHMED J. Org. Chem. (1968) 33 2968

95) W. SCHNEIDER et R. DILLMANN Chem. Ber. (1963) 96 2377

96) P. TEISSEIRE, A. GALFRE, M. PLATTIER et B. CORBIER Recherche (1963) 15 52, 81

97) F.D. HOBSON et W.D. RIDDELL Chem. Communications (1968) 1178

98) L.J. DOLBY et C. WILKINS Tetrahedron Letters (1966) 2751
L.M. JACKMANN et S. STERNHELL " Nuclear Magnetic Resonnance Spectroscopy in organic Chemistry " vol. 5 page 80 et 240 Pergamon Press

99) R.J. ABRAHAM, F.H. BOTTOM, M.A. COOPER, J.R. SALOMON et D. WHITTAKER Org. Magn. Res. (1969) page 51

100) B.A. HESS Jr. J. am. chem. Soc. (1971) 93 1000

101) L.A. PAQUETTE et J.F. KELLY J. Org. Chem. (1971) 36 442

102) R.U. LEMIEUX, R.K. KULLING, H.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER J. am. chem. Soc. (1958) 80 6098
B. WAEGELL Bull. Soc. chim. (1964) 855

103) C. GLACET Bull. Soc. chim. France (1954) 575

104) R. PAUL Bull. Soc. chim. France (1934) 971

105) G. FORREST, WOODS et D.N. KRAMER J. am. chem. Soc. (1947) 2246

106) A.J. SPEZIALE, K.W. RATTS et G.J. MARCO J. Org. Chem. (1961) 26 4311

107) C.M. Mc LEOD et G.M. ROBINSON J. Chem. Soc. (1921) 1470

108) T.D. STEWART et W.E. BRADLEY J. am. chem. Soc. (1932) 54 4172

109) H. HELLMAN et G. OPITZ Chem. Ber. (1957) 90 15

110) E.L. ELIEL et R.A. DAIGNAULT J. Org. Chem. (1965) 30 2450

111) J.O. REED et W. LWOWSKI J. Org. Chem. (1971) 36 2864

112) M. GAUDRY et A. MARQUET Bull. Soc. chim. France (1969) 4169 et 4178

113) E.L. MAY et J.G. MURPHY J. Org Chem. (1955) 20 1197 et (1956) 21 223

114) NGUYEN TRONG ANH " Les règles de Woodward Hoffmann " Ediscience Paris (1970)

115) S. PATAÏ " The Chemistry of the carbonyl group " Interscience Publishers (1966) 184

116) A.W. HOFMANN Chem. Ber. (1883) 16 558

117) A.W. HOFMANN Chem. Ber. (1885) 18 5 et 109

118) M. DUPEYRE et RASSAT Communication personnelle

119) J.M. SURZUR et P. TORDO C.R. Acad. Sc. Paris (1966) 263 446

120) R.H. MARTIN , F.W. LAMPE et R.W. TAFT J. am. Soc. (1966) 88 1353

121) C. WALLING et M.J. MINTZ J. am. chem. Soc. (1967) 89 1515

122) R.A. FIRESTONE J. Org. Chem. (1969) 34 2621

123) C. RUCHARDT Angew. Chem. (1967) 1515

124) A. OHNO et Y. OHNISHI Tetrahedron Letters (1969) 4405

125) R. Kh. FRIEDLINA " Advances of Free Radical Chemistry " de G.H. WILLIAMS, Academic Press (1965) 1 211

126) C. WALLING " Molécular Réarrangements " de P. de MAYO, Ed. Intersciences, New York (N.Y)(1963) chapitre 7

127) B.B. JARVIS, J.P. GOVONI et P.J. ZELL J. am. chem. Soc. (1971) 93 913

128) J. FOURNIER et B. WAEGELL Tetrahedron sous presse

129) H.J. GEISE et F.C. MILJLHOFF Rec. Travaux Chim. Pays-Bas (1971) 90 577

130) C. WALLING, J.H. COOLEY, A.A. PONARAS et E.J. RACAH J. am. chem. Soc. (1966) 88 5361

131) A.L.J. BECKWITH Chem. Soc. Spécial Publ. (1970) 24 239

132) A.L.J. BECKWITH et G. PHILIPPOU Chem. Communications (1971) 658

133) N.A. LE BEL, R.F. CZAJA et A. DE BOER J. Org. Chem. (1969) 34 3112

134) J.K. KOCHI Science (1967) 155 415

135) L.W. MENAPLACE et H.G. KUIVILA J. am. chem. Soc. (1964) 86 3047

136) H. PRAKASH et H.H. SISLER J. Org. Chem. (1970) 35 3111

137) B.R. COWLEY et W.A. WATERS J. Chem. Soc. (1961) 1228

138) E. WENKERT, K.G. DAVE et R.V. STEVENS J. am. chem. Soc. (1968) 90 6197

139) Y.L. CHOW, R.A. PERRY et B.C. MENON Tetrahedron Letters (1971) 1549

140) P.G. GASSMAN et J.H. DYGOS Tetrahedron Letters (1970) 4745

141) N.J. LEONARD, J.A. ADAMICK, C. DJERASSI et O. HALPERN J. am. chem. Soc. (1958) 80 4858

142) N.J. LEONARD, MICHINORI ŌKI et S. CHIAVARELLI J. am. chem.Soc (1955) 77 6234

143) N.J. LEONARD Rec. chem. Progress (1956) 17 243

144) N.J. LEONARD et MICHINORI ŌKI J. am. chem. Soc. (1955) 77 6241

145) R.C. COOKSON J. chem. Soc. (1954) 282 et (1955) 352

146) C.B. CLARKE et A.R. PINDER J. Chem. Soc. (1958) 1967

147) A. MOSKOWITZ, A.E. HANSEN, C.L. FORSTER et K. ROSENBERG Biopolymers Symposia (1964) 1 75

148) J. HUDEC Chem. Communications (1970) 829

149) M.T. HUGUES et J. HUDEC Chem. Communications (1970) 831

150) J.M. LEHN Topics in current Chemistry (1970) 15 cahier 3 page 311 Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York

151) J.M. LEHN et J. WAGNER Chem. Communications (1970) 414

152) A.C. COPE et A.A. D'ADDIECO J. am. chem. Soc. (1951) 73 3419

153) G. HITE, E.E. SMISSMAN et R. WEST J.am.chem.Soc.(1960) 82 1207

154) H. H. FREEDMAN J. am. chem. Soc. (1961) 83 2900

155) A. HEUMANN, R. FURSTOSS et B. WAEGELL Tetrahedron Letters (sous presse)

156) W.M. BRYANT, A.L. BURLINGAME, H.O. HOUSE, C.G. PITT et BEN A. TEFERTILLER J. Org. Chem. (1966) 31 3120

157) D.J. ELIAS et R.G. GILLIS Austr. J. Chem. (1966) 19 251

158) M.E. MUNK, C.S. SODANO, R.L. Mc LEAN et T.H. HASKELL J. am. chem. Soc. (1967) 89 4158

159) H.E. AUDIER, M. FETIZON, H.B. KAGAN et J.L. LUCHE Bull. Soc. chim. France (1967) 2297

160) H.E. AUDIER, M. FETIZON et P. FOY Bull. Soc. chim. France (1967) 1271

161) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.H. WILLIAMS " Mass spectroscopy of organic compounds " Holden day, San Francisco (1967) 110

162) M.M. GREEN, R.J. COOK, J.M. SCHWAB et R.B. ROY
J. am. chem. Soc. (1970) 92 3076

163) VUKIĆ M. MIĆOVIĆ et MILAIHO L.J. MIHAILOVIĆ
J. Org. Chem. (1953) 18 1190

°/°/°/°/°/°/°/°

Vu et permis d'inprimer
Marseille le Avril 1972

Le Président

F. BOREL